ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION DU Dr TOULOUSE

BIBLIOTHÈQUE
DE MICROBIOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEURS
A. CALMETTE
& F. BEZANÇON

L'étude Expérimentale De La Rage

PAR

LE Dr AUGUSTE MARIE



OCTAVE DOIN & FILS, ÉDITEURS, PARIS

mont

Octave DOIN et Fils, éditeurs, 8, place de l'Odéon, Paris.

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

Publiée sous la direction du Dr TOULOUSE

BIBLIOTHÈQUE
DE MICROBIOLOGIE
ET DE PARASITOLOGIE

DIRECTEURS :

A. CALMETTE
Professeur à la Faculté de Médecine de l'Université,
Directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

Fernand BEZANÇON
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin des Hôpitaux.

L'*Encyclopédie scientifique* a érigé la Microbiologie en une science distincte relevant d'une bibliothèque autonome, et l'a placée entre la biologie et la pathologie, comme une introduction à cette dernière, comme une véritable clef.

C'est qu'en effet l'étude des microorganismes, qui aurait pu autrefois paraître susceptible de se diviser, comme l'étude de tous les autres êtres vivants, en des domaines bien distincts, physiologie animale ou végétale, zoologie et botanique, qui n'aurait pu exiger que quelques courts chapitres en ces disciplines classiques, s'est, depuis les mémorables découvertes de Pasteur, développée dans un élan colossal, dont les triomphes ne se comptent plus, et a réalisé, par l'unité de ses méthodes, l'autonomie de son domaine. Les microbiologistes ne sont ni des botanistes, ni des zoologistes, ni des physiologistes, ni des pathologistes ; mais ils sont tout cela et plus encore, ils sont essentiellement les microbiologistes, et pour connaître leur besogne, il suffit de les voir à l'œuvre. Cette bibliothèque est justement faite pour permettre d'apprécier leur œuvre passée, de suivre

leur œuvre actuelle, et d'entrevoir la direction de leur œuvre future.

Aussi la microbiologie s'occupe de déterminer et de classer les organismes microscopiques entre lesquels il faut, tâche parfois difficile, différencier ceux qui relèvent du monde végétal ou qui appartiennent au domaine des animaux : elle prend à tâche aussi et surtout d'étudier la vie, le fonctionnement de ces organismes et leur répercussion humaine soit au point de vue industriel, soit surtout au point de vue de leur rôle pathogène. Car c'est surtout dans leur rapport avec l'étiologie et la prévention, le mécanisme et la guérison des maladies, que les microorganismes ont été l'objet d'études passionnées et fécondes, et c'est ce qui justifie que l'Encyclopédie ait placé la microbiologie au seuil des études pathologiques. C'est également ce qui explique que, sans faire double emploi avec les titres médicaux, les ouvrages de cette bibliothèque exprimeront la préoccupation constante des microbiologistes de contribuer, par leurs études, à la connaissance des mécanismes pathologiques.

Il n'est pas besoin de faire comprendre la nécessité, dans ces recherches si vivantes et si rapides, de se tenir au courant des travaux des laboratoires, des découvertes qui ne cessent de s'effectuer et dont les conséquences sont toujours de la plus haute importance. Il est peu de livres qui auront plus de succès et qui se renouvelleront plus vite dans l'*Encyclopédie scientifique* que ceux de la *Bibliothèque de Microbiologie*.

Les volumes seront publiés dans le format in-18 jésus cartonné ; ils formeront chacun 350 pages environ avec ou sans figures dans le texte. Le prix marqué de chacun d'eux, quel que soit le nombre de pages, est fixé à 5 francs. Chaque volume se vendra séparément.

Voir, à la fin du volume, la notice sur l'ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE, pour les conditions générales de publication.

TABLE DES VOLUMES

ET LISTE DES COLLABORATEURS

---

*Les volumes parus sont indiqués par un *.*

---

20. — Le bacille diphtérique et la sérothérapie antidiphtérique.

21. — Colibacille et bacille d'Eberth.

22. — Les microbes invisibles et les maladies éruptives.

*23. — L'étude expérimentale de la rage, par le Dr A. MARIE, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur.

24. — Les protozoaires pathogènes de l'homme et des animaux (*Principalement les Trypanomiases*).

25. — La peste et sa prophylaxie sanitaire internationale.

26. — La fièvre jaune et sa prophylaxie sanitaire internationale.

27. — Le choléra et sa prophylaxie sanitaire internationale.

*28. — Les dysenteries (*Étude bactériologique*), par le Dr DOPTER, professeur agrégé au Val-de-Grâce.

29. — Les filarioses humaines et animales.

30. — Les parasites intestinaux de l'homme et des animaux.

31. — Les insectes piqueurs et suceurs (*Leur rôle dans la propagation des maladies infectieuses*).

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

PUBLIÉE SOUS LA DIRECTION

du Dr TOULOUSE, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.

Secrétaire général : H. PIÉRON, Agrégé de l'Université.

BIBLIOTHÈQUE DE MICROBIOLOGIE ET DE PARASITOLOGIE

DIRECTEURS :

A. CALMETTE
Professeur à la Faculté de Médecine
de l'Université,
Directeur de l'Institut Pasteur
de Lille.

FERNAND BEZANÇON
Professeur agrégé
à la Faculté de Médecine
de Paris,
Médecin des Hôpitaux.

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA RAGE

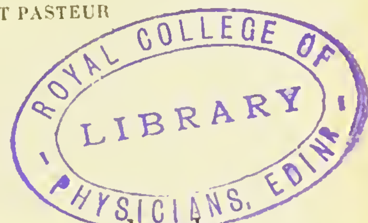
L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE LA RAGE

PAR

Le Dr Auguste MARIE

CHEF DE LABORATOIRE A L'INSTITUT PASTEUR



Avec figures dans le texte et une planche
en couleurs hors texte

PARIS

OCTAVE DOIN ET FILS, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1909

INTRODUCTION

La rage a de tout temps excité la curiosité des savants. Considérée, dans l'antiquité, comme une maladie exclusivement épizootique (Hippocrate), une inflammation des nerfs (Démocrite), au commencement du XIXe siècle comme une vésanie (Bosquillon), elle était devenue l'objet d'observations cliniques d'un grand intérêt et aussi de recherches expérimentales avec Chabert, Magendie, Bréchet, Bouley, Galtier, Meynell et Youatt, Hertwig, Krügelstein, Lenhossek, Virchow.

En 1881, lorsque Pasteur entreprit son étude, on avait acquis sur la rage les connaissances suivantes.

C'est une maladie nerveuse qui n'est jamais spontanée, mais toujours transmise par la bave des animaux enragés.

Les premiers symptômes éclatent après une longue incubation de vingt à soixante jours. A ce moment l'homme devient triste, inquiet, indifférent aux personnes et aux choses; on le voit rechercher la solitude et se livrer à une agitation incessante; certains malades accusent des hallucinations, d'autres des troubles nerveux au siège même de leurs morsures.

Après quelques jours, cet état mélancolique fait place à une période d'excitation caractérisée par de la fièvre, de l'oppression et par l'hydrophobie, sorte de crise spasmodique du pharynx, accompagnée d'autres réflexes exagérés.

Si le malade ne succombe pas alors par asphyxie, il passe, avant de mourir, par un dernier état, de paralysie, et la

durée totale de la maladie excède rarement trois ou quatre jours.

Il n'est pas de race humaine, pas de pays qui soient préservés de la rage. Cependant, en dépit d'expériences courageusement entreprises de différents côtés, sa nature restait toujours impénétrable.

Zinke (1804) paraît avoir réalisé, un des premiers, la transmission expérimentale de la maladie en souillant, avec la bave d'un animal enragé, des plaies cutanées faites chez le chien et chez le lapin.

Dans leurs recherches, Grüner, le comte de Salme, Magendie, Breschet, essayent encore la salive des animaux rabiques, et c'est Hertwig, le premier, qui imagine de rechercher le contage ailleurs que dans la bave, à savoir dans le sang et dans les nerfs ; mais pas un seul des chiens inoculés ainsi ne prit la rage.

Si nous ajoutons à ces travaux ceux de Rey, de Renault, de Brandt démontrant que la maladie peut être communiquée aux herbivores, que parfois elle revêt une forme paralytique, et plus tard (1879) les recherches si nombreuses de Galtier sur la rage du lapin, nous voyons finalement que personne ne pouvait la transmettre à coup sûr. Lorsque par hasard l'infection était suivie d'un résultat positif, c'était à la suite d'une incubation extrêmement longue, parfois d'un an et plus.

On comprend combien de telles expériences étaient peu encourageantes et manquaient de précision. Beaucoup des animaux que l'on faisait mordre succombaient à la suppuration de leurs plaies ; la plupart exigeaient une surveillance indéfinie, dans l'attente de la rage.

Cependant, en 1879, un médecin de Pau, Duboué, avait conclu de ses observations que le virus rabique déposé à la faveur de la morsure doit suivre la voie des nerfs jusqu'aux centres nerveux, idée dont la justesse allait être démontrée par les recherches ultérieures.

L'étude expérimentale d'une maladie contagieuse comporte sa transmission aux animaux, la connaissance de l'agent pathogène, sa culture pure en dehors de l'organisme.

La science nouvelle que Pasteur avait fondée venait de prouver sa puissance et sa fécondité par toute une série de résultats de la plus haute valeur pour des maladies virulentes comme le choléra des poules et le charbon.

Mais ce fut vainement qu'on chercha à isoler chez les animaux morts de la rage un microbe spécifique de leurs organes pour le cultiver en dehors d'eux.

Pasteur saisit aussitôt le nœud du problème : puisque la rage se présente comme une maladie du système nerveux, c'est en lui que doit siéger le virus, et c'est là qu'il faut le déposer pour transmettre l'infection aux animaux. Leur moelle et leur encéphale vont, après la mort, constituer une culture pure de l'agent pathogène, qui pourra être indéfiniment entretenue par passages successifs dans le cerveau de nouveaux animaux.

Les communications où Pasteur pénètre ces faits inconnus tiennent seulement quelques pages des Comptes rendus de l'Académie des sciences, et pourtant elles renferment tout ce que nous savons d'essentiel sur la rage.

A la séance du 30 mai 1881, Pasteur, en une note très courte, indique les résultats expérimentaux si constants donnés par la méthode de la trépanation, peu de mois précisément après que Galtier avait communiqué à l'Académie de médecine toute une série d'essais infructueux de transmission de la maladie en inoculant sous la peau l'encéphale de chiens enragés. C'est qu'il ne suffisait pas d'avoir en main la culture ; il fallait encore, pour l'entretenir, l'injecter au bon endroit, c'est-à-dire dans le cerveau lui-même, et cette légère modification, qui nous paraît aujourd'hui si simple, était pour Pasteur la condition des découvertes futures.

Elles n'ont pas tardé à compléter nos connaissances sur

l'infection rabique : dans la séance du 11 décembre 1882, Pasteur signale des résultats des plus importants. Toutes les formes de la rage procèdent d'un même virus. Il siège dans les centres nerveux et s'y conserve pendant un long temps. L'inoculation sous-méningée constitue la seule voie absolument sûre de transmettre la maladie. Celle-ci peut guérir spontanément chez le chien, ce qui fait entrevoir dès maintenant la possibilité de vacciner cet animal contre la rage.

Puis on apprend bientôt les premiers essais d'immunisation des animaux, au moyen de moelles où le virus rabique a été atténué par la dessiccation. La méthode est appliquée à l'homme ; des instituts s'ouvrent pour le traitement préventif de la rage.

Peu de découvertes scientifiques ont eu dans le monde aussi grand retentissement : Pasteur venait de résoudre une des questions les plus mystérieuses dans l'histoire des maladies transmissibles à l'espèce humaine.

Beaucoup de points restent à élucider dans l'étude de la rage. Le présent livre est destiné moins à présenter un tableau complet de nos connaissances sur cette maladie qu'à montrer jusqu'où l'expérimentation a permis de poursuivre les travaux de Pasteur sur cette question.

La partie clinique sera seulement esquissée, le traitement de la maladie présenté à titre d'application de cette étude expérimentale de la rage.

L'intérêt que les savants ont reporté sur elle depuis quelques années nous a conduit à donner la bibliographie complète de la question depuis les travaux de Pasteur.

L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE LA RAGE

CHAPITRE I

TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA RAGE

TRÉPANATION — SA TECHNIQUE — SYMPTÔMES DE LA MALADIE TRANSMISE EXPÉRIMENTALEMENT AU LAPIN ET AU CHIEN

Pour étudier expérimentalement la rage, la première difficulté à vaincre est d'obtenir une culture pure du virus. L'hypothèse, logiquement déduite de l'évolution de la maladie, et localisant le siège du microbe dans les centres nerveux, devait conduire Pasteur à la découverte capitale de la culture *in vivo* du virus rabique (664).

Si Galtier, dans plus de dix essais d'inoculation sous-cutanée de la substance nerveuse de chiens enragés, n'avait pu transmettre la maladie, c'est qu'il s'adressait à une méthode essentiellement infidèle, ainsi que nous le verrons. En déposant au sein de l'encéphale une parcelle de cerveau rabique, Pasteur trouvait d'emblée un moyen infaillible de donner la rage aux animaux,

et le cerveau de ceux-ci constituait une culture pure du virus rabique, pouvant servir à l'entretenir indéfiniment dans les laboratoires, par passages d'animal à animal.

1. **Technique de la trépanation.** — L'inoculation intracérébrale est facile. On fixe un lapin sur le ventre, un aide maintenant solidement la tête ; il est inutile d'anesthésier. Après avoir coupé les poils et nettoyé la peau du crâne, on pratique, à partir de la ligne qui rejoint le bord supérieur des orbites, une incision médiane de trois centimètres environ, intéressant la peau, l'aponévrose et le périoste. Vers le milieu de l'incision, on applique sur l'os, un peu en dehors de la ligne médiane, une couronne de *trépan*, mesurant environ cinq millimètres de diamètre. Il faut trépaner lentement, pour éviter de blesser le cerveau ; dès qu'on ne sent plus de résistance, on peut enlever la rondelle d'os avec un crochet.

Une émulsion d'un petit fragment de la substance bulbaire d'un animal rabique a été préparée aseptiquement avec de l'eau ou du bouillon stérilisés ; on l'aspire dans une seringue de 1 cc., dont on dirige l'aiguille, courbe de préférence, sous la dure-mère : il suffit d'injecter ainsi quelques gouttes, environ 0.10 cc. L'aiguille retirée, on fait deux points de suture à la peau du crâne.

Beaucoup moins laborieux est l'usage du *foret*, dont la pénétration peut être limitée par une rondelle métallique. Il suffit de quelques tours de vis pour faire pénétrer la pointe de l'instrument à travers la peau épilée et l'os ; par le petit orifice on introduit l'aiguille de la seringue dans la profondeur de la substance céré-

brale. Le point de repère est le même que pour la trépanation.

2. **Signes de la rage transmise expérimentalement.** — a) *Chez le lapin.* — Les symptômes de la rage transmise expérimentalement au lapin ont été décrits d'abord par Galtier (339). Les premiers signes apparaissent après une période d'*incubation* variable suivant la nature du virus, mais ne dépassant pas deux à trois semaines. A ce moment, la *température* s'élève, l'animal présente de la somnolence, perd l'appétit; il paraît triste, abattu, parfois agité et s'effrayant au moindre bruit. Pour se déplacer, le lapin accomplit des mouvements de reptation, la tête est branlante; si l'on vient à le pousser, il tombe facilement, mais la *paraplégie* est encore incomplète.

Bientôt elle s'accentue, en même temps qu'apparaissent des contractions brusques des membres, du tronc, des mâchoires. La paralysie est rarement spasmodique, mais reste flasque, gagnant peu à peu les extrémités antérieures, si bien que l'animal demeure étendu sur le flanc longtemps avant la mort.

Parfois la parésie s'annonce d'abord aux membres antérieurs, pour gagner ensuite le train postérieur. C'est la rage à *forme paralytique*, celle que l'on observe le plus souvent chez le lapin.

La *forme furieuse* est plus rare, et toujours passagère : l'animal est inquiet, ses oreilles sont frémissantes, il gratte le plancher de la cage avec ses pattes, se jette sur les parois, tombe, crie, se relève, fait des bonds désordonnés. Ces périodes d'excitation peuvent se reproduire plusieurs fois avant la mort, qui a lieu ordi-

nairement trois à cinq jours après le début de la maladie.

La période d'excitation peut être plus courte encore.

Quoi qu'il en soit, le lapin perd toujours de son poids, parfois la moitié; l'accélération des pulsations peut les porter jusqu'à deux cents.

Ferré, de Bordeaux (276), a étudié avec soin les *troubles respiratoires*. Il a constaté d'abord une accélération des mouvements de la respiration, précédant immédiatement la phase paralytique, et coïncidant avec le début de la virulence du tronc du nerf pneumogastrique, et des centres bulbaires respiratoires.

En somme, un lapin inoculé par trépanation passe par deux phases très nettes : une phase d'accélération respiratoire, une phase de ralentissement des mouvements, ralentissement continu, aboutissant à la mort. Cette deuxième phase débute au moins un jour avant les phénomènes paralytiques.

L'apparition de ces symptômes ne saurait être attribuée à l'élévation de la température de l'animal, le maximum thermique se produisant à une période plus reculée, au sixième jour, tandis que le maximum d'accélération des mouvements respiratoires apparaît au quatrième dans les expériences de Ferré; même, dans beaucoup de cas, le ralentissement respiratoire final a déjà commencé quand le maximum de la température est atteint.

Celle-ci a été suivie de très près par Högyès (425), qui distingue une première période fébrile, pendant laquelle la température s'élève de un ou deux degrés au-dessus de la normale, et qui commence entre le quatrième et le sixième jour (virus fixe), et une deuxième

période, d'abaissement thermique, s'effectuant en douze heures environ, jusqu'au niveau de la température ambiante, au moment de la mort.

On peut encore observer chez le lapin rabique la *polyurie*, qui se montre après l'apparition de la fièvre : les animaux qui, jusque-là, n'urinaient qu'assez rarement, urinent plusieurs fois par jour jusqu'à la mort, et la quantité d'urine excrétée équivaut souvent à la perte du poids du corps.

b) *Chez le chien.* — Pour bien connaître les symptômes de la rage expérimentale à forme furieuse, il faut inoculer un chien avec du virus des rues. L'opération se pratique comme chez le lapin ; toutefois on doit enfoncer le foret très profondément, la pointe de l'instrument devant d'abord traverser les cavités osseuses de la voûte cranienne.

L'incubation est de dix à vingt jours, après lesquels la température s'élève, première manifestation de la rage, puisque l'animal ne présente aucun changement dans ses allures. La température monte donc de quelques dixièmes de degré, atteignant 39°, 39°3, 39°6, et s'y maintient pendant deux ou trois jours, ou même seulement dix à douze heures.

Alors apparaissent les premiers changements dans le caractère du chien : l'animal devient triste et taciturne, ou d'autres fois se montre plus gai qu'à l'ordinaire, en tout cas facilement *excitable*. On le voit se cacher quelques instants dans un coin de sa cage ; l'insomnie, des réveils brusques le font se relever soudain, comme si l'animal était en proie à des hallucinations.

Il répond aux appels par des grognements, sans tendance à mordre au début. Bientôt l'agitation augmente :

on voit le chien amasser la paille de sa cage, pour s'enfouir dessous, ou bien gratter le sol.

A cette période apparaissent les *altérations de la voix*, dont Bouley a donné une description classique : « L'aboiement est remarquablement modifié dans son timbre et dans son mode. Au lieu d'éclater avec la sonorité normale, et de consister dans une succession d'émissions, égales en durée et en intensité, il est rauque, voilé, plus bas de ton, et, à un premier aboiement fait à pleine gueule, succède immédiatement une série de cinq, six ou huit hurlements qui partent du fond de la gorge, et pendant l'émission desquels les mâchoires ne se rapprochent qu'incomplètement, au lieu de se fermer à chaque coup, comme dans l'aboiement ordinaire. »

Le hurlement de la rage peut faire défaut, certains chiens restant sourds à toute provocation, et les coups ne leur arrachant qu'une plainte faible, sans parvenir à les tirer de leur immobilité (forme paralytique d'emblée).

L'animal cesse bientôt de manger, la *déglutition* étant devenue très pénible. Plus tard la perversion du goût porte le chien à se jeter avec voracité sur les substances les plus disparates, du bois, du papier, de la paille, dont la présence dans l'estomac a été donnée comme un élément de diagnostic.

Il n'y a jamais d'*hydrophobie* : le chien boit ou essaye de boire jusqu'au jour où les contractures pharyngiennes s'opposent au passage des liquides.

Dans la forme furieuse, l'animal se jette avec force sur le bâton qu'on passe à travers les barreaux de sa cage ; d'autres fois il épuise sa rage sur eux. La vue

d'un chien ne manque guère, en pareil cas, de provoquer une crise de fureur.

De l'hyperesthésie a été souvent observée, les animaux se mordant avec frénésie ; d'autres fois ils paraissent insensibles aux brûlures et aux piqûres.

Enfin la paralysie s'affirme : le chien reste couché, une bave sanguinolente à la bouche, l'œil éteint, les flancs levrettés. Le pouls est filiforme et la mort survient deux ou trois jours après le début de la maladie.

Le début de la rage *paralytique* du chien est le même que dans la forme furieuse : semblables modifications dans les allures et dans le caractère de l'animal. La *paralysie de la mâchoire* est très fréquente : la langue sort de la bouche, l'animal ne peut ni ne veut mordre le bâton qu'on lui tend, le regard offre une expression d'angoisse profonde.

D'autres fois c'est une paraplégie, une hémiplégie d'emblée que l'on observe. Quelle que soit la localisation de la paralysie, elle ne tarde pas à se généraliser, et la mort arrive sans crise d'excitation aucune.

Un symptôme intéressant de la rage chez les animaux est la *glycosurie*, signalée par Nocard ; elle a été bien étudiée par Rabieaux et Nicolas (712), qui ont surtout montré sa fréquence chez les carnivores, pour lesquels elle peut même constituer un élément de diagnostic de la rage.

Chez les herbivores, la glycosurie est la règle. Arloing et Pélissier (22), qui l'ont étudiée dans la rage expérimentale du lapin, l'ont trouvée constante, bien que d'apparition un peu tardive. Il ne s'agirait pas d'un diabète rénal, le sucre étant très abondant dans le sang ; c'est plutôt une glycosurie par économie dans la con-

sommation du sucre chez l'animal rabique : il n'y aurait pas de surproduction du glycose dans le foie, mais plutôt hypoglycogénie.

De même que chez le lapin, on a étudié les symptômes bulbaires de la rage chez le chien. Jolly (447) a montré sur de nombreux tracés l'accélération du rythme respiratoire, le ralentissement et l'arythmie du cœur, l'élévation de la pression sanguine, plus marquée dans la forme furieuse que dans la forme paralytique.

Chez le chien, la rage expérimentale peut *guérir* spontanément; c'est, semble-t-il, le seul mammifère chez qui pareil fait ait été observé. Högyès cite notamment huit observations de chiens qui survécurent à l'inoculation sous-duremérienne, après avoir présenté des signes incontestables de rage. Le fait est évidemment très rare, et sur plus de cent inoculations virulentes dans le cerveau chez des chiens, nous n'avons pas constaté un seul cas de guérison.

Récemment, Remlinger, de Constantinople (739), a de nouveau cité l'observation d'un chien qui guérit après avoir présenté tous les symptômes d'une rage à caractères *mixtes*, furieuse et paralytique, et dont le diagnostic fut vérifié expérimentalement.

L'inoculation intracérébrale des autres mammifères utilisés dans les laboratoires, cobaye, rat, chat, provoque une maladie dont les symptômes ne diffèrent guère de ceux observés chez le lapin ou chez le chien.

De tous les modes de pénétration du virus rabique, le plus sûr est l'injection *sous-duremérienne* ou *intracérébrale* dont nous venons de décrire les résultats, et c'est à la trépanation que l'on a recours dans les labo-

ratoires pour entretenir *in vivo* la culture du virus rabique, que l'on n'est pas arrivé à réaliser *in vitro*.

On peut d'ailleurs varier le siège de l'inoculation : Högyès a injecté l'émulsion virulente dans le *quatrième ventricule*; on peut aussi faire pénétrer le virus sous la *dure-mère rachidienne*. Dans tous ces modes, on réalise la suppression d'une longue incubation, en même temps que la méthode est d'une certitude absolue.

Les modes suivants de transmission expérimentale de la rage ont tous pour résultat une période d'incubation prolongée, quelquefois pendant plusieurs mois; de plus, sauf l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, ils sont loin de constituer un mode sûr d'infection rabique.

CHAPITRE II

TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE DE LA RAGE

(*Suite*)

INOCULATION DANS LA CHAMBRE ANTÉRIEURE DE L'ŒIL — DANS LES TRONCS NERVEUX — SCARIFICATIONS CUTANÉES — INJECTION DANS LE TISSU CELLULAIRE — ABSORPTION PAR LES MUQUEUSES — PAR LA SÉREUSE PÉRITONÉALE — INOCULATION DANS LE SANG — DÉDUCTIONS

1. **Infection oculaire.** — L'infection oculaire se pratique ainsi : un aide tient le lapin sous le bras gauche, et de la main droite maintient solidement la tête, en faisant saillir entre le pouce et l'index le globe oculaire, qui se laisse luxer facilement.

Après avoir déposé sur la conjonctive quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne au dixième, on attend trois à quatre minutes, après quoi l'on introduit l'aiguille, très fine, fixée dans une pince à forcipressure, à la limite du limbe cornéen, jusqu'au centre de la *chambre antérieure* où on voit l'aiguille par transparence. Quelques gouttes d'humeur aqueuse

s'écoulent, que l'on remplace en poussant par l'aiguille un certain volume (0,10 cc.) d'une émulsion virulente décimale, contenue dans la seringue. Avant de la retirer, ainsi que l'aiguille, on rapproche les paupières, afin d'éviter la projection du liquide en dehors de l'œil du lapin.

La même technique est applicable au chien, assez difficile toutefois à maintenir immobile sur la table d'opération.

L'essentiel, pour ce mode de pénétration du virus, c'est une propreté minutieuse. Aussi nous recommandons, avant d'instiller la cocaïne, de projeter sur le globe oculaire un jet d'eau bouillie, d'employer une solution stérilisée de chlorhydrate de cocaïne, surtout d'injecter un produit virulent fraîchement extrait de l'organisme. Avec ces précautions, on évite toujours les accidents, tels que la fonte purulente de l'œil, qui faussent les résultats de l'expérience, et l'inoculation dans la chambre antérieure devient une méthode aussi sûre que la trépanation, chez le lapin et le chien.

Le cobaye est plus difficile à injecter ainsi, son œil très petit se laissant malaisément manier.

L'incubation est toujours plus longue qu'après une trépanation pratiquée avec le même virus.

2. **Injection dans les troncs nerveux.** — Högyès a provoqué la rage du lapin en injectant l'émulsion virulente dans le *tronc du nerf optique*, ou bien à travers la lame perforée dans le *bulbe olfactif*.

L'inoculation dans les *nerfs périphériques*, le sciatique, le cubital, a réussi également bien entre les mains de di Vestea et de Zagari. On peut encore, chez

le lapin, mettre à nu un nerf sous-cutané et, après l'avoir sectionné, baigner les deux surfaces de section avec quelques gouttes d'émulsion virulente, méthode très incertaine d'ailleurs.

Roux n'a rien obtenu chez un cheval auquel il avait injecté du virus dans le nerf plantaire, comme si le névrilemme eût empêché l'émulsion de parvenir au cylindraxe du tronc nerveux.

D'après Helman, l'introduction du virus entre les *faisceaux musculaires* provoquerait presque à coup sûr la rage, le virus atteignant ainsi plusieurs filaments nerveux.

3. **Scarifications cutanées.** — Chez le cobaye, les scarifications cutanées ainsi que la plaie d'absorption superficielle résultant du feu du rasoir peuvent, souillées par une émulsion virulente, être suffisantes pour amener l'infection rabique; les scarifications cutanées donneraient au cobaye la rage dans 95 p. 100 des cas.

4. **Inoculation sous-cutanée.** — Il en va tout autrement de l'injection sous-cutanée, au sein du tissu cellulaire avec ou sans lésion des muscles.

Déjà Pasteur, dans une lettre à Duclaux (656) et dans d'autres communications, signalait les différences observées par lui quant au mode d'inoculation sous-cutanée et quant à l'espèce animale. Ainsi l'injection du virus rabique sous la peau donnait aux chiens l'immunité, surtout quand les doses étaient fortes; même en injectant de petites doses, la rage n'apparaissait que très irrégulièrement.

Inoculés à la tête, dans le tissu cellulaire et avec d'assez fortes doses, les chiens ne prenaient pas la maladie, au contraire des lapins qui, injectés dans les mêmes conditions, succombaient à la rage.

En pareil cas, chez le chien et d'après les travaux de Helman (414), la rage éclate très rarement, les extrémités nerveuses n'ayant pas été touchées par le virus, et le tissu adipeux n'étant pas un bon milieu d'absorption, ce qui fait que les chiens gras présentent plus de résistance que les maigres à ce mode d'infection.

Sur huit chiens injectés sous la peau, chacun avec 1 cc. d'émulsion virulente, Högyès a vu la rage éclater chez un seul. Au contraire, les lapins succombaient à la maladie dans 75 p. 100 des cas, après l'inoculation sous-cutanée.

Helman attribue encore ces résultats à des différences anatomiques : les chiens ont entre la peau et les muscles un assez riche réseau graisseux ; chez les lapins, les tissus sont tendus, manquent de graisse. Pour le chien, on peut donc dire que l'inoculation est faite réellement dans le tissu cellulaire sous-cutané, tandis que, chez le lapin, les muscles se trouvant ordinairement soulevés avec le pli de la peau peuvent être infectés par l'injection virulente ; de plus, les tissus très délicats du lapin sont lésés et parfois déchirés par le liquide injecté qui peut ainsi être absorbé par les filets nerveux.

En opérant chez le lapin, entre les deux yeux, là où le tissu sous-cutané est le moins délicat, et où il n'existe pas de muscle peaucier, Helman réussit, de même que chez le chien, à inoculer sans danger pour l'animal une émulsion virulente. Il semble donc que le virus ait besoin d'être mis assez rapidement au contact des filets

nerveux, sans quoi il demeure inoffensif pour l'animal, ou même, comme nous le verrons plus loin, il peut lui conférer un certain degré d'immunité.

Remlinger (733) a étudié systématiquement l'action du *virus fixe* sur le chien : tandis que sur quarante-cinq animaux inoculés dans la chambre antérieure et même dans le nerf optique, trente-six ont pris la rage, un chien seulement sur cinq a succombé à l'inoculation dans les muscles de la nuque ; enfin l'injection sous-cutanée est toujours demeurée sans effet.

Il est assez difficile d'établir la valeur absolue de tel mode d'inoculation virulente, surtout chez les chiens. Ces animaux ont pu avoir été mordus par d'autres atteints de rage et ainsi immunisés contre elle.

Après avoir, nous aussi, constaté les insuccès partiels que donne chez le chien l'inoculation sous-cutanée, nous avons repris l'expérience sur des animaux nés au chenil.

Six chiens ont ainsi reçu sous la peau, et dans les muscles de la ceinture abdominale, des quantités variant entre 2 et 20 cc. d'émulsion décimale virulente ; la moitié, c'est-à-dire trois animaux, ont pris la rage, après une incubation d'environ un mois.

La fréquence avec laquelle les chiens prennent la rage après l'inoculation sous-cutanée de virus rabique est donc variable suivant la race des animaux, et suivant les séries. En fixant à 40 p. 100 les réussites par ce mode d'inoculation, il nous semble qu'on reste plutôt au-dessous de la vérité.

Les petits rongeurs, le *rat*, la *souris*, prennent avec une fréquence variable, la rage à la suite d'injection sous-cutanée du virus. D'après Remlinger (727), ils

contractent la maladie une fois sur deux, après une incubation de douze jours (virus fixe). La forme paralytique est précédée, chez la souris, d'une conjonctivite séreuse; la mort survient au quatorzième jour.

Des recherches personnelles nous ont donné pour la souris une proportion moins élevée de réussites; quarante-quatre souris ont reçu, sous la peau de la patte et dans les muscles, des doses variant de 0,10 à 0,50 cc. d'une émulsion de virus fixe à 1 : 5. Sur ce nombre huit seulement ont pris la rage, ce qui donne 18 p. 100 de réussites.

5. **Absorption par les muqueuses.** — L'absorption par les muqueuses est très aléatoire ; la *pituitaire* seule paraît constituer une surface propre à l'infection rabique. C'est ainsi que Remlinger (726) a pu donner la rage à quatre jeunes lapins sur six et à trois lapins adultes sur six en déposant, avec les plus grandes précautions, sur la pituitaire, du virus rabique fixe. Les résultats ont toujours été négatifs avec un nombre égal de lapins jeunes ou vieux que l'expérimentateur essayait d'infecter par la *muqueuse conjonctivale*.

Beaucoup de facteurs, tous mal connus, entrent en jeu dans l'absorption par les muqueuses, ce qui explique sans doute le désaccord qui règne sur cette question entre les savants qui l'ont traitée expérimentalement. *A priori*, il semble bien qu'une muqueuse saine doive se comporter à ce point de vue comme le revêtement épithélial de la peau, et on ne peut expliquer que par des lésions de la conjonctive les faits anciennement relatés par Galtier, qui avait vu la rage éclater chez le lapin onze fois sur quinze après le dépôt de matière

virulente sur la pituitaire, et trois fois sur dix après la souillure de la conjonctive, faits confirmés par Conte.

Bien qu'il soit impossible d'affirmer l'innocuité des souillures de la muqueuse oculaire par le virus rabique, l'infection par cette voie doit être très rare. Est-il besoin de rappeler combien de fois il est arrivé aux travailleurs de recevoir dans l'œil un jet d'émulsion virulente ?

Les autres muqueuses sont-elles plus propres à servir de porte d'entrée au virus rabique ?

Galtier prépare une émulsion de bulbe rabique dans un corps gras et pratique avec elle des onctions sur la *muqueuse génienne* : sur trente lapins ainsi traités, quatre prennent la rage. Dans une autre expérience, le même auteur donne la maladie, dans la moitié des cas, à des animaux infectés par la muqueuse *respiratoire*. Enfin, sur trente essais d'infection par la muqueuse *urogénitale*, Galtier obtient trois résultats positifs.

La conclusion, c'est qu'il semble qu'une effraction très légère de l'épithélium soit indispensable pour qu'il y ait infection expérimentale par les muqueuses, ce qui s'accorde bien avec les notions étiologiques. Pace (635) ne cite-t-il pas l'observation d'un individu qui, pour prouver à ses amis que son chien n'avait pas la rage, se fit introduire le plus profondément possible dans le nez l'extrémité pointue de la langue de l'animal : un mois plus tard il succombait à la rage, vérifiée par l'inoculation. Il n'est pas douteux que la langue ait lésé la muqueuse pituitaire.

Galli-Valerio et Vera Salomon (786) ont montré qu'il suffit de traumatiser légèrement la pituitaire avec un tampon de coton imprégné d'émulsion virulente pour infecter à coup sûr les animaux.

On a beaucoup discuté sur la possibilité de l'infection rabique par la muqueuse *stomacale*. A une époque déjà ancienne (1811), Gohier prétendait avoir donné la rage à deux chiens sur trois, en les nourrissant avec de la viande d'animaux enragés, résultat bien invraisemblable et contredit par les recherches ultérieures de Renault, Lafosse et Delafond. Faut-il citer aussi l'expérience de Decroix, qui avala impunément de la viande et de la salive d'un animal atteint de rage? Pendant assez longtemps, Nocard a pris soin de nourrir un renard avec le cerveau et la moelle de chiens et de renards enragés, sans aucun résultat. Nous-même avons connu un chat qui souvent avalait le cerveau des lapins de passage, dans un laboratoire antirabique.

Cependant, Högyès a vu la rage se déclarer chez les animaux à la suite de l'ingestion de grandes quantités d'émulsion virulente. Mais Remlinger (740) a essayé vainement de donner la rage au rat en lui faisant ingérer du matériel rabique.

L'infection par la voie digestive échoue donc dans tous les cas; les quelques résultats positifs obtenus s'expliquent encore par une solution de continuité de la muqueuse stomacale. Nous verrons, en effet, l'action destructive exercée par le suc gastrique sur le virus rabique.

6. **Absorption par la séreuse péritonéale.** — Son contact avec la séreuse du péritoine donne des résultats inconstants, très curieux, encore qu'inexpliqués. Il faut injecter dans le péritoine du lapin ou du cobaye une très grande quantité d'émulsion virulente pour infecter les animaux; même, dans ces conditions,

nous n'avons jamais pu donner la rage avec des doses de 5 à 10 cc. d'émulsion décimale virulente. Nous verrons plus loin que le virus rabique est rapidement détruit au sein de la cavité péritonéale.

7. **Injection dans le sang.** — La troisième communication de Pasteur (664) sur la rage est surtout consacrée à signaler les avantages d'une autre méthode que la trépanation : l'injection *intraveineuse*. Les deux procédés ne sauraient être comparés, ce dernier ne transmettant la rage que dans un nombre de cas assez limité.

Le facteur espèce animale joue un grand rôle dans les résultats de l'opération; ainsi, s'il est relativement facile de provoquer l'infection rabique en inoculant le chien et le lapin dans les veines, les moutons et le cheval non seulement supportent souvent cette inoculation, mais dans certaines conditions ils peuvent acquérir une immunité partielle.

Pasteur admettait que la rage, communiquée par injection dans le sang, revêt très souvent la forme silencieuse, paralytique; il ajoutait que pour provoquer la forme furieuse, il fallait inoculer de très petites quantités de virus.

En réalité, les choses sont très complexes, et, ainsi que nous le verrons plus loin, les lapins et les moutons ne semblent pas se comporter aussi différemment qu'on l'avait cru tout d'abord vis-à-vis d'une inoculation virulente intraveineuse : il y a là une question de dose, très importante.

Déductions. — Les différents modes d'absorption

que nous venons de passer en revue nous montrent combien inégalement les divers tissus de l'économie absorbent le virus rabique. Si le danger d'une morsure est d'autant plus grand qu'elle est plus profonde et plus étendue, c'est que beaucoup d'extrémités nerveuses auront été intéressées et souillées par le virus, et quelle que soit l'idée que l'on se fasse de la culture du microbe rabique dans les nerfs, il va de soi que la multiplicité des points d'absorption doit faciliter cette culture et diminuer l'incubation de la maladie.

Bien qu'il s'agisse, dans le tétanos, d'une toxine et non d'un virus animé, l'absorption se fait aussi par la voie nerveuse, et, de même que pour la rage, la multiplicité des points de contact avec les filets nerveux a pour résultat de faciliter l'intoxication tétanique : la même dose de toxine, inoffensive injectée en un seul point, donnera le tétanos si elle est répartie sur plusieurs.

Ces données expérimentales s'accordent assez bien avec les renseignements fournis par les observations cliniques. Hertwig avait conclu de ses expériences que la rage doit éclore 6 fois sur 16 inoculations sous-cutanées de matière virulente. De son côté, Renault provoquait la maladie 67 fois sur 166 injections sous la peau. Ces expérimentateurs opéraient avec la *salive* des animaux rabiques, et cette fréquence de réussites expérimentales concorde assez bien avec les évaluations des écoles vétérinaires d'Alfort, de Lyon, de Toulouse, de Berlin, qui estiment à un quart ou même à un tiers le nombre des gens qui prennent la rage à la suite de morsures infectées.

De même, en réunissant les observations recueillies

par Bouley, Tardieu, Vulpian, on arriverait à une proportion d'environ 30 p. 100.

Par contre, nous avons vu que la rage apparaît avec une fréquence beaucoup plus grande, 60 p. 100 environ, quand, au lieu de se servir de la salive, on injecte sous la peau le virus pur tel qu'il se présente dans les centres nerveux.

CHAPITRE III

MODIFICATIONS DANS LA VIRULENCE DU VIRUS RABIQUE

EXALTATION DE LA VIRULENCE — VIRUS DES RUES ET VIRUS FIXE — PASSAGES DU VIRUS DES RUES PAR L'ORGANISME DU LAPIN ET DU CHIEN — PASSAGES PAR L'ORGANISME DES MURIDÉS — PASSAGES PAR LE RENARD

Dans les recherches que nous avons rapportées, nous avons évité en général de définir l'origine du virus rabique employé. Or le *virus des rues,* c'est-à-dire celui qui se perpétue dans les conditions naturelles, en se transmettant par morsures de chien à chien, ne tarde pas à donner la rage aux mammifères trépanés, dans des temps de plus en plus courts, jusqu'au jour où la période d'incubation de la rage se trouve fixée d'une façon définitive.

1. **Passages du virus des rues par l'organisme du lapin.** — *Virus fixe.* — L'expérience a prouvé que, pour obtenir ce *virus fixe*, il suffit de partir de n'importe quel cerveau de chien rabique, d'ani-

mal ou d'homme mordus par lui et morts de la rage. Cette obtention d'une culture *in vivo*, toujours identique à elle-même, a une importance considérable. « C'est là, dit Pasteur (666), le nœud pratique de la méthode » des vaccinations.

Voici un exemple de l'action des passages par trépanation du virus des rues, cité par Pasteur lui-même au Congrès de Copenhague. « Le bulbe du premier lapin mort est inoculé à deux nouveaux lapins, toujours par trépanation. L'un d'eux est pris de rage après 10 jours, l'autre après 14 jours. Avec le bulbe du premier mort, on inocule encore deux nouveaux lapins : cette fois la rage se déclare en 10 jours pour l'un, en 12 jours pour l'autre. Au cinquième passage par deux lapins, la rage s'est déclarée en 11 jours pour chacun d'eux, en 11 jours également pour le sixième passage, en 12 jours pour le septième, en 10 et 11 jours pour le huitième, en 10 jours pour le neuvième et le dixième passages, en 9 jours pour le onzième, en 8 à 9 jours pour le douxième, et ainsi de suite avec des variations de 24 heures au plus, jusqu'au vingt et unième passage, où la rage s'est déclarée en 8 jours, jusqu'au cinquantième passage. »

Après une centaine de passages, la durée de l'incubation est tombée à 6-7 jours. A partir de ce moment on n'observera plus de variations, et le virus est dit *fixe*[1] : il conserve indéfiniment ses propriétés. Ainsi, à l'Institut Pasteur de Paris, sur un total de 311 passages de lapin à lapin, on a observé 133 fois une incubation

[1] La dénomination « virus de passage » avait été proposée comme synonyme. Nous préférons le terme « virus fixe », qui ne saurait prêter à confusion.

de 7 jours, 178 fois une durée de 6 jours, que le virus a présentée toujours par la suite, à quelques fluctuations près.

Les phénomènes, qui apparaissent à la suite de l'inoculation intracranienne du virus fixe chez le lapin, se déroulent avec une régularité frappante. Il n'y a tout d'abord aucun changement dans l'habitus de l'animal, qui mange comme à l'ordinaire : c'est la période d'incubation ; puis après 4-6 jours apparaît l'élévation thermique, subite. On voit alors les animaux perdre l'appétit, la diminution de leur poids s'accuser.

Plus tard, cet état fébrile fait place à la période de rage proprement dite, dans laquelle les symptômes de surexcitation ou de paralysie coïncident avec le début de l'hypothermie, et qui dure jusqu'à la mort. L'agonie est plus longue d'un jour l'été que l'hiver, et la durée totale de la maladie déclarée peut aussi offrir un jour de moins chez les petits que chez les gros lapins. Ainsi Högyès, qui emploie des lapins de petite taille, constate que dès le seizième passage la durée de l'incubation est de 7 jours pour tomber à 6 au soixante-cinquième passage. La mort arrive donc en moyenne entre le neuvième et le onzième jour après l'inoculation.

Cadiz, directeur de l'Institut antirabique de Santiago (du Chili), nous a dit posséder un virus fixe qui tuait le lapin en 6 à 7 jours.

Cette action du virus fixe s'exerce avec la même constance et la même régularité, s'il est injecté à un mammifère d'une autre espèce que le lapin qui l'a fourni, cobaye, chien, mouton, etc. Ainsi, un chien inoculé par trépanation avec ce virus prendra la rage plus vite qu'un autre chien infecté avec du virus des

rues, et son bulbe inoculé à un autre lapin lui donnera la maladie après une incubation de 6 à 7 jours.

2. **Passages du virus des rues par l'organisme du chien.** — S'il ne subsiste aucun doute sur le résultat des passages par l'organisme du lapin, — et aussi du cobaye, — on a prétendu que le virus des rues inoculé directement non plus au lapin, mais au chien, non seulement n'arrivait pas à fixer sa virulence, mais finissait par la perdre après un certain nombre de passages par le cerveau de ce carnivore.

Autrefois, Magendie avait cru observer que le virus rabique transmis par morsure à un autre chien perdait son pouvoir pathogène dès la cinquième génération.

Les recherches expérimentales de Celli et Marino Zucco (185) arrivent à des conclusions analogues. Ces savants inoculent directement au chien, sous la dure-mère ou bien dans la chambre antérieure, du virus des rues, c'est-à-dire une émulsion du bulbe d'un chien ou d'un homme ayant succombé à l'infection naturelle. En pratiquant une série de passages de chien à chien, ils constatent que vers le sixième, le dixième passage au maximum, les animaux cessent de présenter la forme furieuse de la maladie, mais succombent à la rage paralytique. En poursuivant les passages, on s'aperçoit que les chiens ne présentent plus ni la forme furieuse, ni la forme paralytique, mais périssent de consomption et de cachexie au bout d'un temps assez long. De plus, le cerveau de ces animaux ne provoque plus la rage chez le lapin, preuve qu'en passant par le cerveau du chien le virus des rues a complètement perdu sa virulence.

De Blasi et Russo-Travali (116), commentant les

résultats de Celli et Marino Zucco, déclarent qu'on est obligé, pour expliquer la perpétuité de la rage dans la nature, d'admettre des conditions qui renforcent le virus rabique quand il est atténué. Les expériences de Blasi et Russo-Travali leur ayant démontré que le virus des rues conserve sa virulence en passant par le cerveau du chat, ils n'hésitent pas à conclure ainsi : « Si on tient compte maintenant de ce que le chat est après le chien l'animal domestique qui transmet le plus souvent la rage à l'homme, et que le virus rabique subit chez lui un renforcement, il n'est pas trop hardi de conclure des expériences qui précèdent que le chat est peut-être un des agents qui contribuent le plus à perpétuer la rage. »

Ainsi, pour ces savants, la rage disparaîtrait du monde s'il ne se trouvait à point nommé un animal autre que le chien pour être mordu par lui et perpétuer ainsi la terrible maladie.

De son côté, Otto Heller (412), admettant d'après les expériences des savants italiens que l'agent pathogène de la rage ne trouve pas dans l'organisme du chien les produits nécessaires à sa vie, déclare qu'il doit subir ailleurs une certaine phase de son cycle évolutif.

Cette façon de comprendre la conservation du virus rabique dans la nature est tout à fait opposée à ce qu'on admettait depuis Pasteur, pour qui la virulence de la rage canine était « fixée elle-même par les nombreux passages de chien à chien par morsures depuis un temps immémorial » (665).

Il était donc intéressant de reprendre les expériences de Celli et Marino Zucco. Nous (552) avons pratiqué deux séries de recherches avec un virus des rues, qui,

dans la première, provenait directement d'un cerveau de chien enragé, dans la deuxième, du bulbe d'un homme mort de rage avant d'avoir subi le traitement antirabique.

Les tracés, reproduits ci-contre, montrent que ni l'un ni l'autre virus des rues n'a perdu son pouvoir pathogène en passant par le chien.

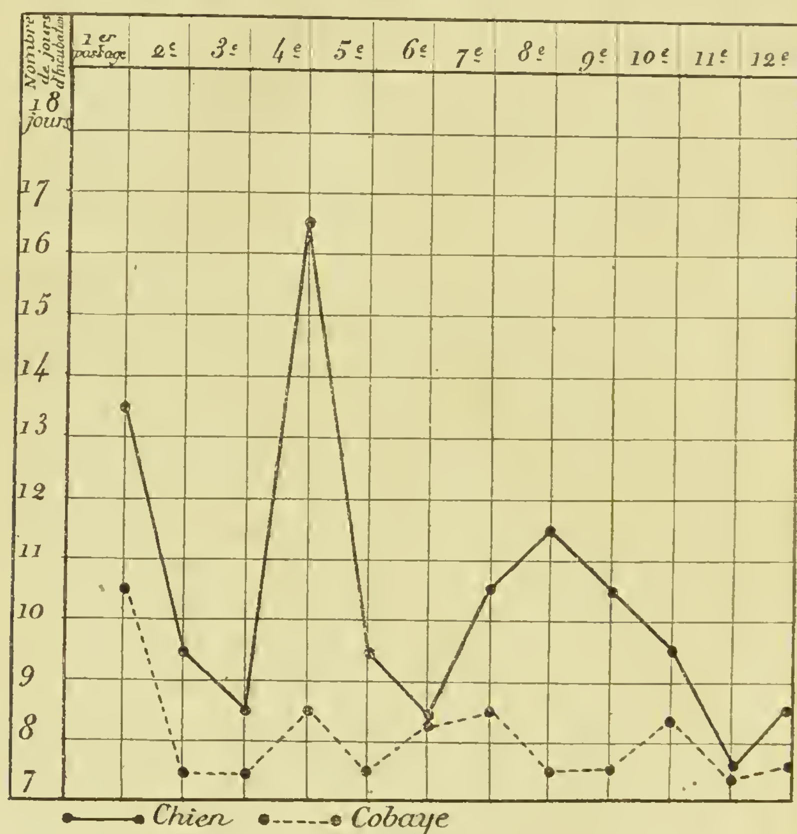


Fig. 1.

Dans les deux séries d'expériences, on trouve que vers les quatrième ou cinquième passages, la durée

d'incubation augmente de quelques jours pour revenir ensuite graduellement à huit et neuf jours, durée qu'elle

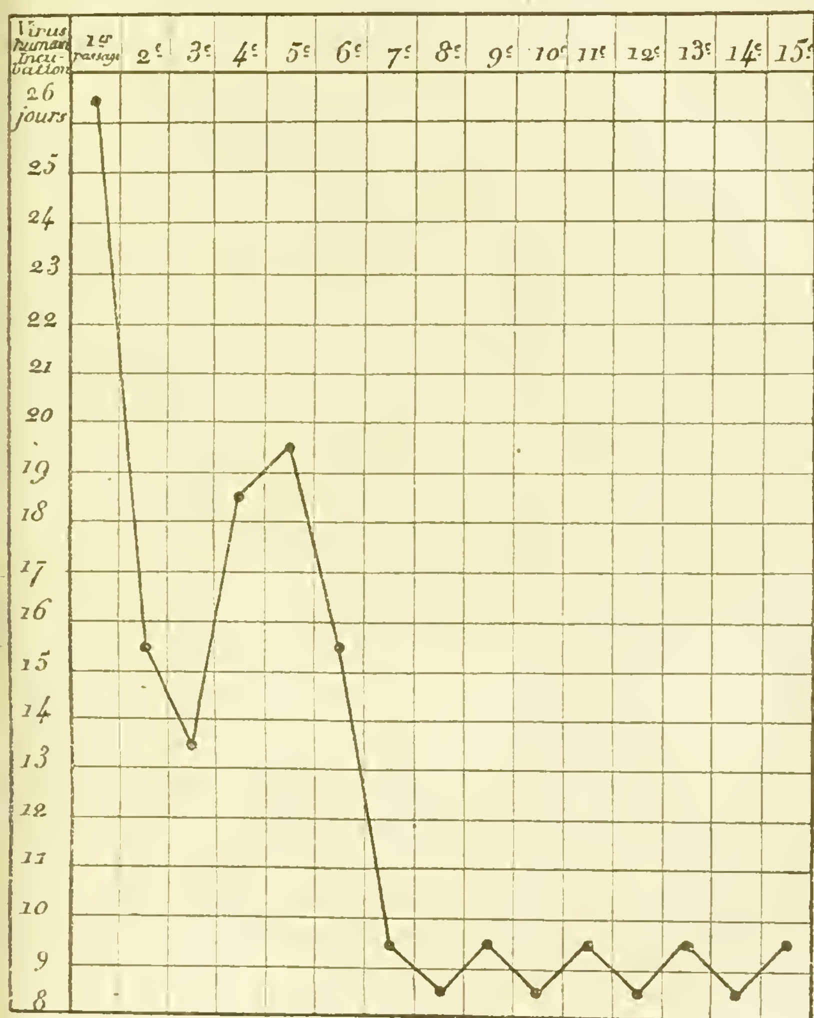


Fig. 2.

présentait encore au douzième passage dans la première série, au quinzième dans la seconde (fig. 1 et 2).

En outre, dans nos deux séries, celle commencée

avec le virus de chien, aussi bien que la seconde exécutée avec le virus humain, pas un seul des chiens inoculés n'a manqué de présenter la forme furieuse de la rage, souvent d'une durée de quelques heures seulement.

Dans le premier tracé, la ligne en pointillé se rapporte aux passages faits parallèlement par le cerveau du cobaye.

Est-il besoin d'ajouter que les cobayes et les lapins inoculés dans le cerveau avec le bulbe des derniers chiens de la deuxième série ont toujours pris aussi la rage dans les délais normaux? Donc, en passant par le cerveau du chien, le virus des rues, bien loin de s'affaiblir, semble au contraire fixer sa virulence, tout aussi bien qu'à la suite de plusieurs passages par l'encéphale d'un rongeur, le lapin ou le cobaye, et quant à la question de la conservation de la rage sur notre terre, ces expériences nous autorisent à conclure avec Nocard (617). « C'est chez cette espèce (le chien) que la maladie se perpétue, c'est par elle presque toujours que les autres animaux sont contaminés. »

Si nous pouvons nous faire une idée assez nette de la façon dont la rage se perpétue dans la nature, nous ne savons rien sur les origines d'une telle maladie. Son histoire se perd dans la nuit des temps; mais nos recherches sur les passages du virus des rues par l'encéphale du chien s'opposent à admettre les idées de Sinn. Il pense qu'à l'origine, la rage était une maladie non de l'espèce canine, mais du lapin. Cet animal aurait, un beau jour, infecté un chien, qui en le chassant s'inocula la rage au moyen d'un fragment osseux du lapin rabique.

3. **Passages par l'organisme des muridés.** — Si la virulence ne paraît pas avoir été exaltée, dans les recherches de Bruno Galli-Valerio, en passant par le cerveau de *Mus decumanus*, *Mus rattus*, *Mus sylvaticus*, *Mus musculus*, c'est peut-être que l'auteur se servait d'un virus fixe. En effet, dans d'autres expériences avec un virus des rues, celui-ci atteignait son maximum de virulence après trois passages, et les animaux succombaient chaque fois à la forme furieuse de la rage. Cependant Remlinger (927) a vu même le virus fixe exalter sa virulence en passant de rat à rat et de souris à souris, lorsqu'il était inoculé sous la peau ou bien dans les muscles.

Nous ne citerons pas toutes les espèces de mammifères auxquelles on a transmis expérimentalement la rage : ainsi Carlos França (295) l'étudie chez le blaireau *(Meles taxus)*, chez la fouine *(Mustela foina)*; des passages n'ayant pas été faits, on ne sait de combien le virus des rues pouvait ainsi avoir augmenté sa virulence.

Il est supposable que le virus des rues peut être renforcé par n'importe quelle espèce de mammifère. Toutefois nous ne pouvons arriver à comprendre l'expérience suivante, citée par L. d'Amato (14). Il inocule dans la chambre antérieure de l'œil d'un lapin le bulbe d'un chien mort de rage, qui était conservé depuis trois mois dans la glycérine. Ce lapin fut malade au bout de six jours et mourut le jour suivant. Le virus, en passant de lapin à lapin, donna des périodes d'incubation de quatorze, puis de huit, enfin de six jours.

L'auteur, qui ne propose aucune explication de cette variation dans l'activité, rappelle que la rage des

rues présente une virulence exaltée chez certains animaux, le chat, le renard, le loup. D'accord ; mais si un séjour de trois mois dans la glycérine était resté sans effet sur une virulence si hautement exaltée, comment expliquer que le cerveau ait donné au premier lapin de passage la rage après une incubation plus que double de celle du premier animal, lequel avait été inoculé non dans le cerveau, mais seulement dans la chambre antérieure de l'œil ?

Claudio Fermi (de Sassari) possède un virus qui tue dans une proportion de 100 p. 100 les souris inoculées sous la peau.

4. **Passages par le renard.** — Parmi les espèces animales qui permettent de réaliser l'exaltation de la virulence, Nocard cite en particulier le renard. Il montre qu'après sept ou huit passages successifs par cet animal, le virus des rues devient capable de tuer le lapin en six jours.

Il en est de même des passages par le *chat;* leur étude a fait l'objet des recherches, déjà citées, de de Blasi et Russo-Travali. Le chat meurt en dix jours environ avec le virus des rues; son bulbe, transporté en série sur d'autres chats, finit par donner un virus très actif, tuant régulièrement cette espèce en cinq jours. Reporté sur le lapin, le chien, ce virus leur donne la mort en cinq jours également. En revanche, le virus fixe ne subit pas de modifications dans sa virulence, quel que soit le nombre de ses passages par le chat.

Les herbivores peuvent fournir un virus renforcé: avec le bulbe d'un mouton, mort en vingt jours, Calabrese a tué un lapin en huit jours.

Il semble aussi que le passage par l'organisme des bovidés puisse exalter la virulence: Pampoukis (653), ayant inoculé à un lapin le bulbe d'une vache atteinte de rage, obtint, après trois ou quatre passages, un virus fixe donnant la rage au lapin après sept jours d'incubation. Or, on sait que pour obtenir un virus fixe en partant du chien, il faut effectuer de cinquante à cent passages.

E. Bertarelli a fait quelques inoculations à des *marmottes* en léthargie, ou réveillées. Sur sept de ces animaux, injectés dans le sciatique, cinq ont pris la rage; deux, l'une en léthargie et l'autre réveillée, ont résisté. Chez les marmottes réveillées, la maladie évolue beaucoup plus vite (dix-neuf et trente-deux jours) que chez les marmottes en léthargie (soixante-quatre et quatre-vingt-huit jours). Après son passage par l'organisme de ce mammifère, le virus rabique n'est pas atténué.

CHAPITRE IV

MODIFICATIONS DANS LA VIRULENCE DU VIRUS RABIQUE *(Suite)*

AFFAIBLISSEMENT DE LA VIRULENCE — PASSAGES PAR LE SINGE — INFECTION RABIQUE CHEZ LES BATRACIENS — INFECTION RABIQUE CHEZ LES OISEAUX — CONCLUSIONS

1. **Passages par le singe.** — A côté des espèces animales dont le cerveau est susceptible d'exalter la virulence du microbe rabique, il en est d'autres qui la diminuent.

Dans sa communication sur « l'atténuation de la rage », Pasteur (665) avait fourni des documents très intéressants. « Si l'on passe du chien au singe, et ultérieurement de singe à singe, la virulence du virus rabique s'affaiblit à chaque passage. Lorsque la virulence a été diminuée par ces passages de singe à singe, si le virus est ensuite reporté sur le chien, sur le lapin, sur le cobaye, il reste atténué. En d'autres termes, la virulence ne revient pas de primesaut à la virulence du chien à rage des rues. L'atténuation, dans ces con-

ditions, peut être amenée facilement par un petit nombre de passages de singe à singe, jusqu'au point de ne jamais donner la rage au chien par des inoculations hypodermiques. L'inoculation par la trépanation, méthode si infaillible pour la communication de la rage, peut même ne produire aucun résultat en créant néanmoins pour l'animal un état réfractaire à la rage. »

Alors qu'après un premier passage par le singe le virus tue encore le lapin en quinze jours environ, le sixième singe donne un virus qui tue le lapin en trente jours seulement.

2. **Infection rabique chez les batraciens.** — Babes introduit des petits fragments de cerveau rabique sous la peau de *grenouilles*, ou bien prépare une émulsion de bulbe virulent avec quelques gouttes de lymphe de ce batracien. Il trouve que, dans l'un et l'autre cas, le virus rabique a été affaibli, ainsi que le prouve son inoculation dans le cerveau du chien et du lapin, résultat que Babes attribue à l'action de la lymphe de la grenouille. Cette expérience manque de contrôle, car on peut se demander ce que serait devenu le même virus abandonné à lui-même, pendant un temps égal. Toutefois cette objection, faite par Högyès, n'a peut-être pas une grande valeur, le virus fixe se conservant assez semblable à lui-même pendant plusieurs jours.

Des expériences personnelles nous ont donné les résultats suivants. On inocule dans le sac lymphatique de plusieurs grenouilles grises (*Rana temporaria*) 0,25 cc. d'une émulsion de virus fixe à 1 : 10, puis on retire à des temps variables un peu de lymphe que l'on injecte

dans le cerveau de cobayes. On voit ainsi que la lymphe retirée après dix-neuf, vingt-quatre et quarante heures est encore virulente ; en outre, le virus ainsi retiré du sac dorsal de la grenouille après quarante heures donne la rage en sept jours au cobaye, n'a donc rien perdu de sa virulence. Mais au delà de ce temps, brusquement on voit celle-ci disparaître du liquide lymphatique, et les cobayes, inoculés avec un virus resté cinquante-neuf heures dans l'organisme du batracien, demeurer en bonne santé.

Cette variété de grenouilles (*Rana temporaria*) est-elle susceptible de présenter des phénomènes relevant de l'infection rabique ?

Si l'on se rappelle combien l'intoxication tétanique se trouve facilitée chez les batraciens par l'élévation de la température ambiante, on sera conduit à en agir de même dans les expériences sur l'infection rabique de ces animaux. En conséquence, nous avons inoculé dans le cerveau dix-huit grenouilles, chacune avec 0,025 cc. d'une émulsion à 1 : 10 de virus fixe. Le point d'élection est un millimètre en arrière d'une ligne unissant les fentes palpébrales. Il suffit de maintenir entre deux doigts la tête de la grenouille fixée sur un liège et de piquer directement le crâne avec une aiguille très fine.

Les animaux présentent parfois une légère torpeur dont ils se remettent assez vite.

Au bout de onze jours, sur les dix-huit grenouilles, quatre seulement étaient encore vivantes, les autres ayant succombé pendant leur séjour à 37°, en dépit des précautions ordinaires, isolement de chaque animal dans une cuve distincte, changement, chaque jour, de l'eau de celle-ci. Cependant, trente-deux jours après l'inocu-

lation, une des quatre grenouilles survivantes est trouvée nettement paralysée; le saut est devenu impossible, l'animal se traîne pour avancer. Cet état dure cinq jours, au bout desquels la grenouille succombe. L'inoculation de son cerveau ne donne rien à un lapin et à un cobaye.

Pouvons-nous conclure de cette seule expérience à une infection rabique?

D'autres expérimentateurs, en particulier Remlinger (734), ont échoué. En tout cas, il semble bien que le plus grand nombre de ces batraciens soit réfractaire à l'action du virus fixe : peut-être faudrait-il essayer sur eux un virus moins différencié, un virus des rues.

La tortue terrestre (*Testudo græca*), même placée à 35°, a résisté à tous les modes d'inoculation, sous-cutané, intramusculaire, intraoculaire, intracérébral, tentés sur elle par Remlinger.

D'après Bertarelli, le virus rabique disparaîtrait en cinq à huit jours du système nerveux des vertébrés à sang froid.

3. **Infection rabique chez les oiseaux.** — Si l'on veut se faire une idée des modifications profondes que subit le virus rabique en passant par l'encéphale de certains animaux, il faut étudier la rage chez les oiseaux.

Les faits rapportés par Kraus et Clairmont (474) ont été confirmés de différents côtés. La seule voie d'inoculation est la voie intracérébrale : v. Löte (518), qui l'a employée, note la faible réceptivité des poules et des pigeons, la réceptivité plus grande des oiseaux de proie (549).

Nous-même avons reconnu combien il est difficile de provoquer l'infection rabique chez les oiseaux. Nos expériences ont porté sur la poule, le pigeon, le canari, l'oie, le canard.

Chez les oiseaux adultes, on réussit assez souvent à donner la rage par inoculation intracérébrale; mais il est exceptionnel de pouvoir transmettre avec leur cerveau la maladie à d'autres oiseaux. Sur cinquante-sept adultes injectés dans l'encéphale, douze ont succombé à la paralysie, trois à la suite d'une infection par le virus fixe, neuf après inoculation avec un virus des rues.

Nous avons essayé, avec le bulbe de ces morts, de réaliser un passage sur vingt-six oiseaux : cinq seulement ont présenté des troubles paralytiques plus ou moins durables et auxquels ont succombé quatre autres oiseaux, sans qu'il fût possible de réaliser avec leur bulbe un deuxième passage, si bien qu'en tenant compte des seuls cas mortels, on obtient les pourcentages suivants : 36 pour le virus des rues, 25 pour le virus fixe, 15,38 pour le virus aviaire.

L'inoculation intracérébrale chez les oiseaux se fait en perçant le crâne entre les deux yeux et sur la ligne médiane avec une pointe en fer, que l'on remplace par l'aiguille de la seringue chargée de l'émulsion : l'hémorragie de la peau et des sinus est toujours abondante. Un léger abattement succède souvent à l'injection.

Les symptômes sont essentiellement intermittents. On trouve les poules assoupies, la tête cachée sous l'aile; ce sont les premiers signes survenant un mois environ après l'inoculation. Bientôt l'animal cesse de pouvoir voler, garde les ailes écartées, comme pour maintenir son équilibre, marche avec peine, en titubant.

Après plusieurs jours de cet état, il est presque de règle de voir les poules se remettre. Plus tard, nouvelle attaque, quelquefois hémiplégique ; après plusieurs crises de ce genre, les oiseaux succombent ou se rétablissent tout à fait.

Les pigeons présentent du tremblement, de la somnolence, du frémissement des ailes ; ils ne volent plus qu'à une faible hauteur et difficilement. D'autres fois, on constate une hémiplégie ; l'animal, en marchant, s'incline sur le côté paralysé, puis ne tarde pas à tomber sur le bec ; les ailes sont difficilement maintenues le long du corps. Après le vol, on voit parfois le pigeon tomber d'un côté, ou même rouler sur le dos, dès qu'il cherche à se remettre en marche.

Chez le pigeon, l'incubation s'est montrée des plus longues, soixante et un jours pour l'un, cinquante-quatre chez un autre inoculés dans le cerveau avec du virus des rues.

La voie intracérébrale est d'ailleurs la seule qui réussisse : l'inoculation dans l'œil, le péritoine, les veines, les scarifications sur la muqueuse palpébrale, le procédé des sacs ne nous ont donné que mécomptes. De même, toutes les tentatives pour affaiblir la résistance de l'organisme, telles que les injections d'acide lactique, l'extirpation de la rate, le refroidissement des oiseaux, ne nous ont jamais permis d'aller au delà d'un deuxième passage.

Devant ces échecs, nous avons expérimenté sur de très jeunes poussins et canetons âgés de huit à vingt jours et nous avons réussi à effectuer trois ou quatre passages du virus, jamais davantage : sur vingt-huit jeunes inoculés dans le cerveau, nous relevons deux cas

positifs avec le virus fixe, cinq avec un virus des rues, cinq avec le virus aviaire. D'où il résulte que les oiseaux très jeunes sont moins résistants à l'infection rabique (42,85 p. 100 de réussites) que les oiseaux adultes (29,24 p. 100 de succès).

Chez les jeunes, la mort peut arriver rapidement, dès le septième jour après l'inoculation, les symptômes se réduisant seulement à un léger assoupissement et à une paralysie des deux pattes; d'autres fois les poussins succombent plus de deux mois après l'injection virulente.

En passant par l'encéphale des oiseaux, le virus rabique s'affaiblit au point de ne plus donner la maladie, non seulement aux animaux de la même espèce, mais encore aux mammifères. Nous avons observé trois fois ce phénomène intéressant d'un virus aviaire du troisième passage se montrant, par injection intracérébrale, inoffensif pour deux lapins et deux cobayes. Dans trois autres cas, les animaux n'ont pris la rage qu'après une longue incubation de vingt à trente jours.

Conclusions. — Il serait intéressant de poursuivre cette étude de l'infection rabique dans la série. En variant les conditions biologiques, il est supposable qu'on verrait s'augmenter encore la liste si longue des espèces animales sensibles au virus rabique.

Déjà, dans ces dernières années, on a étudié avec soin la rage chez de nombreuses espèces de rongeurs, dont quelques-uns séjournent volontiers dans les habitations humaines. Inoculés sous la peau ou dans les muscles avec quelques gouttes d'une émulsion rabique, le rat, la souris entre autres, prennent la rage dans une

proportion assez élevée, et leur réceptivité paraît augmenter quand on fait usage d'un virus ayant subi quelques passages par l'organisme de ces Muridés. Il doit donc être indiqué de faire subir le traitement préventif de la rage aux individus qui ont reçu des morsures de ces animaux; de plus, il est supposable que la majorité des cas de rage, dite *spontanée*, du chien, proviennent de morsures infligées par les rongeurs des habitations et des champs.

Il ne faudrait pas conclure de ces faits au rôle prépondérant des Muridés pour la conservation de la rage dans les conditions naturelles. Nous devons au contraire, tant au point de vue dogmatique qu'en raison des mesures préventives à prendre contre cette maladie, hautement affirmer que le chien représente l'espèce animale qui entretient et perpétue la rage dans la nature, qui transmet cette infection aux autres espèces, aux Muridés en particulier.

Nos expériences n'ont-elles pas montré que, loin de s'atténuer, le virus rabique exaltait sa virulence après un certain nombre de passages par le cerveau du chien.

Si les variations dans la durée de l'incubation de la rage humaine, transmise par morsures de chien, nous apparaissent comme liées surtout à certains facteurs tels que la quantité de virus introduite, le siège de la morsure et la réceptivité du sujet, le facteur virulence doit aussi entrer en ligne de compte, car nous avons vu qu'à côté des animaux dont l'organisme l'affaiblit, il en est d'autres qui peuvent l'exalter.

Sans vouloir insister sur ce point spécial de clinique humaine, rappelons quelques faits intéressants. D'ordi-

naire, l'incubation de la rage est de vingt à soixante jours, ainsi qu'il résulte des statistiques publiées par la commission française d'hygiène, des cas de Proust et de Brouardel, des rapports dressés en Hongrie par Högyès, de ceux de Bauer, ce qui représente plus de douze cents observations de rage humaine. La rage éclate donc le plus souvent au cours du deuxième mois.

Exceptionnellement, on a observé chez l'homme seulement quatorze et même douze jours d'incubation : il s'agissait ou bien d'un virus plus fort, ou bien de morsures multiples, surtout à la face. La commission d'hygiène n'a-t-elle pas enregistré une incubation moyenne de quarante-deux jours à la suite des morsures dans cette région du corps, tandis que celles aux extrémités donnaient la maladie seulement après une moyenne de soixante-neuf jours.

Nous verrons plus tard comment l'étude expérimentale de la pathogénie de la rage permet de donner d'autres raisons de l'incubation plus ou moins longue de cette maladie.

CHAPITRE V

SIÈGE DU VIRUS RABIQUE DANS L'ORGANISME

CENTRES NERVEUX — LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN — NERFS — PEAU — SALIVE — GLANDES SALIVAIRES — PANCRÉAS — HUMEUR AQUEUSE — SANG — PASSAGE DU VIRUS RABIQUE A TRAVERS LE PLACENTA — LAIT — MUCUS BRONCHIQUE — DÉDUCTIONS POUR L'ÉTIOLOGIE DE LA RAGE CHEZ L'HOMME

1. **Centres nerveux.** — Les communications de Pasteur (665) sur le siège du virus rabique dans le cerveau et la moelle montraient que tout le système nerveux, du centre à la périphérie, était susceptible de cultiver le virus rabique. Il « se rencontre, disait Pasteur, non seulement dans le bulbe rachidien, mais, en outre, dans tout ou partie de l'encéphale.

« On le trouve également localisé dans la moelle, et souvent dans toutes les parties de la moelle.

« La virulence dans la moelle, soit supérieure, soit moyenne, soit lombaire, même tout près du chevelu, ne le cède en rien à la virulence de la matière du bulbe rachidien ou des parties de l'encéphale. Tant que

les matières de l'encéphale ou de la moelle ne sont pas envahies par la putréfaction, la virulence y persiste.

« Nous avons pu conserver un cerveau rabique avec toute sa virulence, trois semaines durant, à une température voisine de 12°. »

Cette remarquable découverte, confirmée depuis par des milliers d'expériences, a été récemment critiquée dans ses détails par Nitsch (610). Cet auteur pense pouvoir démontrer une virulence variable suivant les diverses parties des centres. Malheureusement la préparation des émulsions de substance nerveuse est soumise à un trop grand nombre de facteurs pour qu'elles ne soient pas chaque fois différentes les unes des autres au point de vue quantitatif et par conséquent de leur virulence. Si, ce qui est possible, telle région de l'encéphale ou de la moelle contient un nombre moins considérable de microbes rabiques que la région voisine, il est impossible de le démontrer en comparant des dilutions de poids égaux de substance nerveuse: celle-ci ne se prête pas à une trituration parfaite, et l'expérience manque tout à fait de rigueur scientifique.

En tout cas, il suffit d'inoculer dans le cerveau d'un mammifère de très petites parcelles de cerveau, de moelle dorsale, de moelle allongée d'animaux ou d'homme atteints de rage pour reproduire à coup sûr la maladie. Nous verrons plus loin jusqu'à quel degré approximatif de dilution la substance nerveuse peut encore se montrer virulente.

Il va de soi qu'il est difficile de savoir laquelle des deux substances des centres nerveux, la blanche ou la grise, est la plus virulente.

2. **Liquide céphalo-rachidien.** — Le liquide céphalo-rachidien a été tout d'abord considéré comme étant souvent virulent; toutefois Wissokowitch avait inoculé sous la dure-mère de plusieurs lapins la sérosité ventriculaire de la moelle et celle du quatrième ventricule de deux hommes et de trois chiens rabiques, sans réussir à transmettre la rage.

Lesieur (503), reprenant la question, recueille, chez quatre individus atteints de rage, le liquide céphalo-rachidien la veille de la mort ou après elle. Le liquide, qui ne contenait pas de cellules, s'est montré dépourvu de virulence.

Dans deux essais d'inoculation de liquide céphalo-rachidien, centrifugé et dépourvu d'éléments nerveux, nous n'avons pu provoquer non plus la rage.

3. **Nerfs.** — Les nerfs sont assez souvent virulents. Pasteur avait donné la rage en inoculant des fragments du nerf pneumogastrique, recueillis soit à son origine, à la sortie du crâne, soit en des points plus éloignés. Les nerfs sciatiques s'étaient aussi montrés virulents.

L'inoculation des nerfs est une de celles à laquelle on s'est adressé dès les premières tentatives d'expérimentation sur la rage, puisqu'au début du XIXe siècle Rossi, à Turin, prétendait avoir communiqué la maladie en injectant le nerf crural d'un chat enragé, expérience reprise plus tard par Hertwig et Virchow.

Les recherches de Roux (774) lui ont montré que les nerfs peuvent renfermer le virus rabique non seulement du côté de la morsure, mais du côté sain; toutefois, ils semblent contenir peu de virus et l'incubation de la rage provoquée par l'inoculation des

fragments de nerfs est toujours longue. Il faut en injecter beaucoup, et malgré cela on aboutit assez souvent à des résultats négatifs; dans ces cas, le nerf ou bien contenait trop peu de virus, ou bien n'en contenait plus, le microbe s'y étant cultivé transitoirement pendant l'incubation de la maladie.

4. **Peau.** — La peau peut-elle contenir le virus au niveau de la morsure? Pace (638) l'a recherché dans la cicatrice d'une plaie cutanée chez un enfant mort de rage trente-trois jours après avoir été mordu. Cette cicatrice renfermait du virus, de même que le bulbe et les glandes salivaires. Pace a pensé qu'il pouvait exister un rapport entre la virulence d'une cicatrice et les phénomènes dysesthésiques souvent décrits au siège des morsures lors du début de la maladie.

Dans un cas de morsure, Bertarelli et Volpino n'ont pu confirmer cette présence du virus dans la cicatrice.

5. **Salive, glandes salivaires et pancréas.** — Bien avant de soupçonner même les propriétés infectieuses des centres nerveux, on les avait cherchées dans la *salive*, puisque c'est elle, chez les animaux enragés, qui perpétue indéfiniment la rage dans la nature. L'avènement des méthodes pastoriennes permit bientôt de reconnaître expérimentalement la virulence de la salive et à quel moment cette propriété s'y manifeste.

Roux et Nocard (777) injectaient dans la chambre antérieure de l'œil, à de jeunes chiens, une émulsion du bulbe d'un animal enragé, puis recueillaient au

moyen d'un pinceau la bave du chien, chaque jour depuis l'inoculation jusqu'à la première constatation d'élévation thermique chez les animaux. On se rappelle que ce symptôme est la première manifestation de la maladie.

La salive, ainsi recueillie, était délayée dans l'eau, puis injectée dans les muscles de la nuque à des lapins et à des cobayes. Les résultats ont été les suivants : la bave est virulente chez le chien, infecté par le virus rabique, vingt-quatre, quarante-huit heures et même trois jours avant l'apparition de tout changement dans les allures de l'animal. Ces propriétés de la salive apparaissent d'une façon plus ou moins précoce suivant le siège de l'inoculation : elles seraient plus tardives quand l'injection est faite sous la peau du cou que lorsqu'elle a été pratiquée dans l'œil.

L'apparition du virus rabique dans la salive est fonction de très nombreux facteurs, et on peut supposer des cas où l'animal serait mort avant que le virus ait pu se propager des centres nerveux aux glandes salivaires.

Chez le lapin injecté sous la dure-mère avec du virus fixe, la salive est virulente dès le sixième jour, c'est-à-dire au moment de l'apparition des premiers accidents nerveux.

L'importance de ces résultats expérimentaux est considérable : ils démontrent qu'un chien peut avoir conservé toutes les apparences de la santé, et cependant porter déjà dans sa gueule le virus de la rage ; d'où la conclusion que toute morsure doit être tenue pour suspecte tant que l'animal n'a pas été soumis à une observation de plusieurs jours.

De même qu'un chien peut fournir une salive virulente plusieurs jours avant de présenter les premiers symptômes de l'infection rabique, de même les très rares chiens qui guérissent de la rage (voir page 8) peuvent avoir encore la bave virulente plusieurs jours après leur complète guérison. C'est du moins ce qui ressort d'une observation de Remlinger (739). Un chien inoculé dans l'œil avec du virus fixe guérit après avoir présenté tous les symptômes d'une rage à caractères mixtes, furieuse et paralytique, dont le diagnostic fut vérifié par l'inoculation de la bave de l'animal dans les muscles de la nuque du cobaye. Cette même méthode permit de se rendre compte que le virus rabique se trouvait encore dans la bouche du chien cinq jours après sa complète guérison. Ce chiffre de cinq jours, ajoute l'auteur, est probablement inférieur à la réalité, en raison des difficultés de l'expérience et des causes d'erreur qui la grèvent.

Bien que, chez le chien, la guérison spontanée de la rage naturelle n'ait pas encore pu être démontrée péremptoirement comme celle de la rage expérimentale, il est très probable que les choses se passent de même dans un cas comme dans l'autre, d'où il n'est pas tout à fait exact de dire qu'une personne mordue par un chien suspect est à l'abri du danger quand l'animal est encore vivant huit jours après l'accident; car un chien sain, s'il relève de la maladie, peut parfaitement être dangereux. Toutefois il est bon d'ajouter qu'il s'agit ici d'une observation extrêmement rare dans les laboratoires, et que les choses doivent se passer avec la même rareté dans les conditions naturelles.

A en juger par les expériences, déjà anciennes, de

Bardach, la virulence des *glandes salivaires* n'est pas moins constante que celle de la salive. Cet auteur était parvenu à donner la rage à vingt-deux lapins auxquels il avait injecté par trépanation les émulsions des glandes salivaires de vingt-deux individus morts de rage. La quantité de virus ne paraissait pas être très abondante, car les lapins présentaient une incubation de dix-huit, les chiens de trente-deux jours. Bordoni, reprenant les expériences de Bardach, n'est arrivé qu'à des résultats négatifs, et il explique les expériences de son prédécesseur par une diffusion du virus *post mortem*.

Plus récemment, Bertarelli et Volpino (102) ont injecté vingt lapins avec la salive d'un enfant enragé, puis les glandes sous-maxillaire, sublinguale et parotide : résultats négatifs.

Remlinger (728) inocule sous la peau de deux lapins 2 et 5 cc. de la salive de personnes atteintes de rage, sans rien obtenir. Un troisième animal reçoit impunément dans les muscles de la nuque 15 cc. de la salive d'un enfant rabique. Chez un enfant mort de rage, Bertarelli avait pu recueillir la veille de la mort une certaine quantité de salive. Quatre lapins inoculés avec elle, deux par trépanation et deux dans le sciatique, moururent de rage douze et seize jours après l'inoculation. La même salive fixée à travers une bougie Berkefeld V donna la rage par trépanation à trois lapins sur quatre. Ils moururent en dix-huit à vingt jours ; le diagnostic de rage fut confirmé par l'inoculation au lapin. Conclusion : chez l'homme, les glandes salivaires participent moins activement que chez le chien au processus rabique.

Plus récemment, Poor (687) inocule les glandes sous-maxillaires de seize chiens rabiques et les trouve virulentes dans douze cas, dix de rage des rues, neuf de rage expérimentale; elles n'étaient pas virulentes dans quatre cas de rage expérimentale ayant eu une période d'incubation très brève.

Dans cinq cas de rage des rues, la parotide fut trouvée virulente seulement une fois; les glandes sous-maxillaires étaient toujours infectantes.

Pour extraire le virus rabique des glandes salivaires, l'auteur conseille de les immerger quelque temps dans la glycérine. A la glacière, cet extrait glycériné conserverait longtemps sa virulence : dans une expérience pendant cent quatre-vingt-onze jours, à la suite desquels des cobayes purent être encore infectés en présentant douze jours d'incubation.

Avec un extrait atténué, Poor aurait vu se prolonger l'incubation qui fut dans un cas de cinq mois et demi.

C. Nicolle (de Tunis) et Chaltiel (609) inoculent dans l'œil, ou par trépanation, et comparativement, le bulbe, les glandes salivaires et le pancréas de quatre malades ayant succombé à la rage. Les glandes salivaires ont été trouvées virulentes dans trois cas, le pancréas dans deux. Les lapins succombaient à la rage paralytique.

Bertarelli montre que sur des lapins inoculés par trépanation avec le *virus fixe*, cinq fois ni les glandes salivaires ni les nerfs destinés à l'innervation de ces glandes, pris au voisinage de leur pénétration dans le parenchyme glandulaire, n'étaient virulents: une fois, la glande n'était pas virulente, tandis que le nerf introduit sous la dure-mère donnait la rage au lapin. Sur

des lapins inoculés par trépanation avec le *virus des rues*, trois fois ni les glandes salivaires ni les nerfs n'étaient virulents; deux fois, les glandes et les nerfs ont donné la rage (lapins morts en quarante et vingt-six jours). Dans un autre mémoire l'auteur avait constaté que, chez le chien inoculé sous la dure-mère, le virus rabique arrive aux glandes salivaires par les nerfs destinés à leur innervation. Il pense donc que lorsqu'on donne la rage aux lapins par trépanation et spécialement si l'on se sert du virus fixe, la maladie évolue tellement vite que le virus n'a pas le temps d'arriver aux glandes salivaires et que souvent même le nerf, tout au moins dans sa portion pénétrant dans la glande, n'est pas virulent.

6. **Humeur aqueuse.** — L'humeur aqueuse passe généralement pour dénuée de virulence. Cependant Courmont et Nicolas (202) prétendent l'avoir trouvée virulente dans la moitié des cas; il s'agissait de l'humeur aqueuse de lapins rabiques, prélevée *après* la mort. Il faudrait reprendre l'expérience *avant* la mort des animaux.

Toutefois il ne paraît pas impossible *à priori* que même pendant la vie certaines humeurs puissent se montrer virulentes depuis que l'on sait que le sang des animaux rabiques, recueilli en pleine paralysie ou avant elle, peut transmettre la rage.

7. **Sang.** — Nous (544) avons montré, en 1905, que le sang des animaux rabiques peut, contrairement à ce qu'on enseigne, se montrer virulent dans certaines conditions encore indéterminées. Au point de vue doc-

trinal, c'est là un fait assez important pour que nous relations quelques-unes des expériences qui l'ont démontré.

Première expérience. — A un lapin qui avait reçu sous la peau une injection de 8 cc. d'émulsion décimale de virus fixe, on prend un peu de sang dans la veine de l'oreille, le lendemain de cette injection sous-cutanée, trois jours et six jours plus tard, et on inocule dans le cerveau de trois cobayes chacun des trois échantillons du sérum ainsi recueilli. Les deux premiers animaux ne présentent rien, sinon quelques accidents légers et immédiats, imputables aux hémolysines naturelles de ces sérums inoculés à l'état frais. Mais le troisième cobaye, celui qui avait reçu dans le cerveau 0.25 cc. du sérum de la saignée du sixième jour, présente, douze jours après la trépanation, des signes non douteux de paralysie rabique à laquelle il succombe au bout de deux jours de maladie.

Deuxième expérience. — Un lapin reçoit dans le cerveau 1 cc. du sérum d'un autre animal atteint d'une paralysie rabique extrêmement avancée, et huit jours après offre des signes évidents de rage paralytique.

Troisième expérience. — Trois souris reçoivent sous la peau d'une patte, respectivement 1, 2, 3 c.c. du sang défibriné retiré à trois cobayes paralysés depuis la veille. En même temps un autre cobaye reçoit aussi 10 cc. de ce même sang en injection sous-cutanée : il n'a rien, non plus que les souris, à 1 et 2 cc.; mais celle qui avait reçu 3 cc. du sang est prise, seize jours plus tard, d'une faiblesse des membres postérieurs : elle se traîne péniblement, les pattes écartées, la tête trem-

blante. Le lendemain la paralysie a gagné les quatre membres, et l'animal succombe.

Ainsi, voilà trois observations nettes de virulence du sang, prouvée par les symptômes offerts par les animaux et contrôlée par le passage qui fut fait chaque fois avec leur cerveau.

Nous ferons remarquer que pas une seule fois le sang virulent n'avait été prélevé pendant la période agonique, et que dans un cas il provenait d'un animal non encore atteint de rage, mais qui, ayant reçu sous la peau une grande quantité d'une émulsion épaisse de cerveau virulent, charriait dans son sang le virus rabique, tout comme les animaux inoculés avec de la toxine tétanique la charrient dans leurs humeurs jusqu'à la mort.

Nous ne connaissons pas les conditions qui président à la virulence du sang chez les animaux rabiques. Ces trois cas positifs sont recueillis parmi une vingtaine d'essais infructueux, pratiqués sous l'influence de différentes hypothèses. Ainsi, on pouvait supposer qu'en se formant, le coagulum retenait la majeure partie des microbes contenus dans le sang, d'où l'idée de traiter celui-ci par un anticoagulant, comme l'hirudine (extrait de tête de sangsues). Du sang reçu dans un récipient entouré d'un mélange réfrigérant n'avait pas donné meilleur résultat. On pouvait supposer aussi que les sels de quinine favoriseraient la conservation et la dissémination du virus rabique dans le sang des animaux injectés sous la peau : échec complet encore. Cette question nécessite donc de nouvelles recherches.

8. **Passage à travers le placenta.** — Dans le même ordre d'idées, on s'est demandé si la rage peut

se transmettre, à travers le placenta, de la mère au fœtus. Or, l'inoculation du bulbe d'un petit d'une lapine rabique a donné la rage au cobaye (Perroncito et Carita), alors que le bulbe d'un autre mort-né de la la même portée s'était montré inactif.

Une lapine inoculée par Loir (521) met bas, neuf jours après la trépanation, un petit qui meurt quatre heures après. On inocule son bulbe ainsi que l'extrémité inférieure de la moelle à deux lapins, qui prennent la rage après sept et neuf jours d'incubation. La mère succomba à la paralysie rabique trois jours après la mise à bas. Il semblerait donc que la transmission du virus rabique pût s'effectuer par le sang et à travers le placenta d'une façon précoce, au moins chez les animaux.

Konradi (464) injecte du virus fixe dans le cerveau de deux cobayes sur le point de mettre bas. Le bulbe des petits est inoculé dans le cerveau de deux lapins et de huit cobayes : au quatre-vingt-onzième jour, ceux ci prennent la rage. Des deux lapins, l'un devient rabique après cent cinq, l'autre après quatre cent soixante-quinze jours. Passages positifs. Le bulbe de la mère avait donné la rage dans les délais normaux.

D'autres expériences faites avec le virus des rues concordent avec celle-là, mais la maladie n'eut pas une incubation aussi longue.

Chez l'homme, les expériences n'ont jamais réussi, et Krokiewicz (478) vient de publier une nouvelle observation négative.

9. **Virulence du lait.** — Egalement variables sont les résultats des expériences faites pour démontrer la virulence du lait. Zagari n'avait pas réussi à trans-

mettre la rage en inoculant dans le cerveau le lait d'une femelle rabique. Mais Bardach signale l'expérience suivante. Une lapine est inoculée par trépanation avec de la moelle virulente ; un mois plus tard, elle met bas cinq petits, puis est prise, cinq jours après, de paralysie rabique. On injecte alors sous la dure-mère d'un lapin un peu du lait de cette femelle, recueilli par expression des glandes mammaires. Un autre animal reçoit également, dans le cerveau, du lait dans lequel on a broyé celles-ci ; vingt-huit jours plus tard, ce dernier lapin est pris de rage, tandis que l'autre reste en bonne santé. Faits rares, et qui ne peuvent être reproduits par Nocard, Carita et Perroncito.

10. **Mucus bronchique.** — D'autres sécrétions ont été trouvées virulentes, de ce nombre le mucus bronchique, vraisemblablement à cause de son mélange avec la salive tombée dans la trachée. Plus tard, on reconnut cependant que ce mucus possédait une virulence propre, en inoculant les glandes elles-mêmes.

Il semble que les tissus glandulaires, analogues au point de vue de leur structure, possèdent des propriétés également favorables à la culture du microbe. Ainsi, Bombici aurait provoqué la rage en inoculant les *glandes lacrymales*, les *capsules surrénales*.

Roux a trouvé les *ganglions lymphatiques* virulents. Par contre, ni le *foie*, ni la *rate*, ni le *liquide spermatique*, n'ont pu transmettre la maladie.

Déductions concernant l'étiologie de la rage humaine. — Tels sont les faits ayant trait au siège du virus rabique chez les animaux infectés par lui. On

voit qu'à l'exception des centres nerveux qui se montrent dans ce cas toujours virulents, les humeurs et les différents tissus de l'organisme animal contiennent ou non le microbe rabique, et cela suivant des conditions qui nous échappent encore. Peut-être que des tissus, comme le liquide sanguin, le renferment toujours, seulement à des dilutions telles que sa présence ne peut être décelée par l'inoculation aux animaux, mais le serait s'il existait un moyen de cultiver *in vitro* le microbe de la rage.

Sans vouloir anticiper sur cette question de la pathogénie que nous étudierons plus tard, nous pouvons supposer dès maintenant que l'action bactéricide du sang joue aussi un rôle important dans la présence transitoire ou dans l'absence du virus rabique au sein des humeurs et, par conséquent, des tissus qui le reçoivent par elles. Même, s'il était démontré que les nerfs puissent transmettre le virus à certains tissus, aux glandes salivaires par exemple, il ne s'agirait pas d'une culture vraie, mais seulement d'une localisation transitoire.

Les renseignements que nous a donnés l'expérimentation sur la virulence de certains tissus de l'économie constituent la démonstration la plus claire des causes de l'infection rabique chez l'homme, et de la transmission de la rage aux différentes espèces animales.

Avant l'étude expérimentale de cette maladie, il ne manquait pas de médecins pour croire encore qu'elle pouvait apparaître spontanément chez l'homme et chez le chien. Si aujourd'hui, l'étude plus approchée de certains cas a permis de rectifier un diagnostic, c'est à l'expérimentation qu'on le doit, puisqu'elle permet de

savoir d'une façon certaine si, oui ou non, les centres nerveux se montrent virulents pour les animaux.

Des maladies du système nerveux, telles que l'épilepsie, certaines tumeurs cérébrales, le delirium tremens, des états hystériques, enfin et surtout des accès maniaques, peuvent simuler la rage chez l'homme. En pareil cas, il est indiqué d'une façon formelle de prélever avec pureté un fragment du bulbe, à l'autopsie des individus, et de l'inoculer à plusieurs animaux, lapins et cobayes.

Le diagnostic peut être d'autant mieux tenu en suspens, que souvent des personnes ont été sinon mordues, au moins léchées à leur insu par un chien rabique. Si la salive d'un animal enragé a d'autant plus de chances d'infecter l'homme qu'elle a été introduite plus profondément à la faveur d'une morsure, on sait aujourd'hui qu'il suffit parfois d'une écorchure, d'une plaie superficielle du tégument externe, peau ou muqueuses, pour servir de porte d'entrée au virus contenu dans la bave d'un chien, que, par conséquent, il suffit que cet animal ait léché une excoriation du derme pour pouvoir transmettre la rage.

Pour les mêmes raisons, on comprend, sans qu'il soit nécessaire d'insister, l'importance qu'il y a de savoir si les dents du chien ont pénétré directement dans les chairs ou bien à travers les vêtements. En pareil cas, une grande partie du virus pourra avoir été retenue par l'étoffe ; malgré cela, on sait que dans certains cas l'infection peut se faire encore.

De même chez les chiens, on a remarqué souvent l'importance de leur fourrure, et que les dents peuvent être ainsi essuyées. Les chiens à poil long, caniches,

épagneuls, seront contaminés dans une proportion moindre que les animaux à poil ras ; pour une raison semblable les moutons échappent moins souvent à l'infection après qu'avant la tonte.

Maintenant qu'il est prouvé que le sang et d'autres humeurs de l'organisme peuvent se montrer infectants, on comprend comment il arrive qu'en pratiquant l'autopsie d'animaux enragés, des vétérinaires puissent s'infecter eux-mêmes. Le contenu de l'estomac pourra se montrer virulent, si de la salive a été déglutie peu de temps avant la mort, surtout si les animaux, comme cela arrive souvent, ont été abattus aussitôt après l'apparition des premiers symptômes, car, en pareil cas, ils avalent encore aisément.

L'homme peut-il transmettre la rage à son semblable? Högyès cite quelques cas authentiques, faits dont la rareté s'explique par le peu de virulence de la salive humaine.

CHAPITRE VI

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA RAGE

LÉSIONS MACROSCOPIQUES
— ÉTAT DE L'ESTOMAC. — LÉSIONS DU SYSTÈME NERVEUX
— LÉSIONS DÉCRITES PAR SCHAFFER

1. **Lésions macroscopiques.** — Les altérations macroscopiques que l'on peut rencontrer, à l'autopsie des animaux auxquels on a transmis la rage, sont dues à l'agonie, souvent assez longue. Les changements du liquide sanguin, devenu noir et épais, l'œdème de l'encéphale, l'état catarrhal des voies respiratoires, les hémorragies disséminées çà et là sur les muqueuses intestinale et stomacale, sont des lésions grossières connues depuis longtemps, et qui ne sauraient avoir rien de spécifique.

Il en est de même des *lysses* constatées à la face inférieure de la langue, surtout chez les carnassiers, dont la muqueuse buccale se montre semée d'érosions superficielles; les canaux glandulaires obstrués ont laissé s'y accumuler leurs produits de sécrétion, d'où formation de ces vésicules ou de ces vésico-pustules, dont l'importance, exagérée autrefois, a fait donner leur nom à la maladie (en allemand « Lyssa »).

Les *glandes salivaires* ont participé au processus morbide, et elles se montrent, après la mort, encore très congestionnées.

2. **État de l'estomac.** — Chez le chien, l'estomac est vide, ou bien renferme les choses les plus diverses, du bois, de la paille, des cailloux, des poils, déglutis au cours des crises d'excitation et dans les derniers temps de la maladie. Cet état de la cavité stomacale est à peu près la seule particularité macroscopique intéressante à noter : encore aujourd'hui les vétérinaires y attachent une certaine importance et voient là une présomption en faveur de la rage.

Cela ne peut constituer un signe constant, et, en particulier, les chiens ayant succombé à la forme paralytique ne sauraient le présenter. Högyès, insistant sur la valeur de cet état stomacal, rapporte que sur vingt et un chiens pour lesquels on avait porté le diagnostic de rage après l'avoir constaté, dix-neuf fois leur cerveau se montra virulent; les deux autres cerveaux étaient en putréfaction.

Galtier, au contraire, accorde peu de valeur aux *corps étrangers* dans l'estomac. Sur 1428 autopsies pour rage, cet auteur ne les a trouvés que 657 fois. Ils peuvent se rencontrer dans d'autres maladies, et Remlinger a constaté qu'en Orient tous les chiens errants, enragés ou non, ont des corps étrangers dans l'estomac.

3. **Lésions du système nerveux.** — Avant même qu'on eût supposé que la rage était une maladie du système nerveux central, mais surtout depuis que l'expérimentation a montré qu'il était le siège véritable

et constant du virus rabique, les histologistes n'ont cessé d'appliquer leurs méthodes à l'examen de l'encéphale, de la moelle et des nerfs des animaux ayant succombé à la rage soit naturelle, soit expérimentale.

Parmi les savants qui se sont livrés à ces recherches, citons surtout les noms de Meynert, Benedikt, Kolesnikoff, Schaffer, Coats, Gowers, Babes, Golgi, Popoff, B. Nagy, Ramon y Cajal, Negri, et de Balzer, Gombault, Gamaléia, en France.

Les travaux de ces anatomo-pathologistes nous ont appris que, dans la majorité des cas de rage, les centres nerveux présentent des lésions assez constantes : toutefois elles manquent de spécificité, car on devait les retrouver dans d'autres maladies.

Plus récemment (1900), les travaux de van Gehuchten et Nélis ont apporté une contribution des plus importantes à l'étude des nodules rabiques, découverts antérieurement, et ont permis d'en donner l'interprétation exacte. Mais ce n'est que dans ces dernières années qu'un grand pas a été fait dans l'étude anatomo-pathologique de la rage par Negri, qui, en 1903, a annoncé la découverte de corpuscules, réputés spécifiques de la maladie.

Au point de vue *macroscopique*, elle ne laisse aucune lésion intéressante sur le cerveau ou sur la moelle. Ces organes sont en général hypérémiés d'une façon plus ou moins intense; les vaisseaux de la pie-mère sont dilatés, cette membrane elle-même est œdémateuse, et par places, surtout dans le voisinage des vaisseaux, le siège de petites suffusions sanguines, punctiformes.

Mêmes lésions d'hémorragies légères, en foyers miliaires, aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise du cerveau.

Sur la moelle, on peut constater en plusieurs points et à l'œil nu, principalement après un séjour de l'organe dans le liquide de Müller, de la tuméfaction d'une corne antérieure, d'une corne postérieure. On voit bien ces lésions grossières surtout en les coupant en travers, et elles paraissent plus accentuées au niveau du bulbe, sur le plancher du quatrième ventricule, particulièrement dans le voisinage du *Calamus scriptorius* et sur les ganglions gris de la base du cerveau.

Schaffer (790) et Gamaléia (344) avaient insisté sur ces foyers de nécrose et de ramollissement de la moelle dorsale, plus accentués au niveau des cornes antérieures et postérieures, ainsi que dans la substance blanche avoisinante, et entre les faisceaux de Goll et de Burdach; ils en avaient fait une lésion caractéristique de la rage.

De même, dans la substance grise du cerveau, près du lobe olfactif et de la fente sylvienne, Benedikt avait noté des altérations macroscopiques analogues, mais plus rares.

Qu'il s'agisse de virus fixe ou de virus des rues, les premières lésions *microscopiques* entrevues avaient paru être toujours les mêmes, les changements observés semblant dépendre plutôt du lieu d'infection. Ainsi, chez le lapin, Schaffer trouvait qu'après l'inoculation dans le tronc du sciatique c'était la moelle dorsale, après l'injection dans le nerf médian, la moelle cervicale, qui étaient surtout éprouvées; une trépanation avait pour résultat une répartition assez uniforme des lésions dans l'encéphale et dans la moelle.

Tous les tissus entrant dans la structure des centres

nerveux étaient atteints; mais avant tout les *vaisseaux* sanguins étaient le siège des lésions les plus accentuées, qui n'avaient pu échapper aux premiers observateurs, à Benedikt, Kolesnikoff, Pfitz, Friedberger, Coats, Weller.

En effet, la plupart des vaisseaux sont dilatés, les espaces lymphatiques périvasculaires sont gorgés de leucocytes, formant des amas plus ou moins volumineux que Gowers et Benedikt avaient considérés comme caractéristiques et d'une constance absolue. Au niveau de ces amas, les vaisseaux sont oblitérés, leur lumière est obstruée par des globules blancs ou par des thrombus.

De son côté, Meynert avait découvert dans les parois vasculaires de la dégénérescence amyloïde; Kolesnikoff, d'autre part, avait rencontré une prolifération de l'endothélium vasculaire, et même des éléments de la tunique musculeuse; enfin les espaces conjonctifs de la tunique externe étaient aussi infiltrés de leucocytes, dont quelques-uns avaient pénétré jusque dans la couche musculaire.

Outre ces altérations cellulaires, on avait noté une infiltration séro-fibrineuse : Pfitz et Friedeberg avaient trouvé des masses hyalines dans les parois vasculaires, de même Schaffer et Kolesnikoff, qui attribuaient ces lésions à des altérations d'hématies, tandis que Benedikt et Balzer en faisaient des lésions d'origine leucocytaire.

Même infiltration dans toute l'épaisseur de la moelle épinière.

Plus tard, on avait décrit (Benedikt) des anévrysmes miliaires, et consécutivement des hémorragies dans la substance grise, aussi bien dans les cornes antérieures que dans les cornes postérieures de la moelle (Schaffer),

sur le plancher du quatrième ventricule et dans le voisinage du canal central (Babes).

Quant aux lésions propres des *éléments nerveux* et des cellules de la névroglie, elles ont été décrites ultérieurement par Schaffer, Babes, Golgi, Popoff, Nagy, Germano et Capobianco, Ramon y Cajal, chez le chien, le lapin, et sur la moelle aussi bien que sur le cerveau.

4. **Lésions décrites par Schaffer.** — Dans son mémoire (790) paru dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, Schaffer étudie les lésions nerveuses chez l'homme, et chez des lapins infectés par le virus des rues ou par le virus fixe, dans les nerfs ou bien directement dans le cerveau. D'une façon générale, l'auteur rencontre les mêmes lésions, peut-être plus prononcées dans le cas de rage humaine. Le fait essentiel, c'est qu'elles sont surtout accentuées dans la région médullaire correspondant au point d'émergence du nerf inoculé, région lombaire en cas d'inoculation du nerf sciatique, région cervicale en cas d'injection dans le tronc du nerf médian.

Avant de décrire ces lésions, il faut indiquer comment se présentent les cellules nerveuses à l'état normal.

Dans la corne antérieure de la moelle, on trouve chez le lapin deux sortes de cellules nerveuses, de grands éléments polygonaux, dont le protoplasma ne se colore que faiblement par le carmin, l'hématoxiline, l'éosine, et des éléments plus petits, fixant plus fortement ces mêmes couleurs; ces deux sortes de cellules nerveuses contiennent un noyau se colorant avec beaucoup plus d'intensité que le protoplasma.

Chez les lapins rabiques, Schaffer constate régulièrement une *destruction granuleuse du protoplasma* des grandes cellules, et dans quelques cas une dégénérescence *vacuolaire* de leur *noyau*. Les petits éléments nerveux présentent des altérations plus variables : fréquemment ils offrent de minimes vacuoles du protoplasma, ou bien un contour entamé, avec un protoplasma en dégénérescence granuleuse ; très souvent, protoplasma et noyau paraissent atrophiés.

Orlowsky (628) a confirmé les lésions découvertes par Schaffer, et les a localisées dans la corne antérieure.

L'examen microscopique a aussi révelé à Schaffer et à Gombault une abondante migration de leucocytes, surtout dans la corne antérieure, où ils forment des amas correspondant à la distribution des vaisseaux sanguins. Ceux-ci présentent une riche infiltration périadventitielle, et leur endothélium est gonflé. Enfin Schaffer a signalé une migration de leucocytes dans un sciatique du côté de la morsure qui siégeait au mollet, une dégénérescence de la gaine et une hypertrophie du cylindre axe. L'auteur concluait de ses recherches à l'existence d'une myélite aiguë, plus marquée dans la substance grise que dans la substance blanche.

C'est en effet à une myélite aiguë, ou mieux à une *encéphalomyélite parenchymateuse* que permet de conclure l'étude des lésions trouvées par Schaffer, surtout si l'on envisage le processus histologique qui s'est fait du côté des vaisseaux : hyperémie active, prolifération des éléments vasculaires et circumvasculaires, infiltration leucocytaire, et consécutivement, ou primitivement à ces lésions, un processus destructif des éléments nerveux.

Cette deuxième hypothèse est de beaucoup la plus vraisemblable, et, en résumé, les lésions décrites par Schaffer nous donnent le tableau d'une cellule noble, la cellule nerveuse, atteinte d'abord dans sa vitalité par le poison rabique, d'où les altérations consécutives, secondaires, caractéristiques des processus inflammatoires.

Ces lésions chromatolytiques, étudiées complètement plus tard, font songer dès maintenant à une autre maladie nerveuse, l'intoxication tétanique. Là, une toxine, la toxine tétanique, adsorbée par les filets nerveux directement dans les humeurs qui la charrient, est parvenue par ces filets jusqu'à leurs neurones d'origine, pour y provoquer des altérations du protoplasma rappelant de très près celles de la rage. Et le tétanos n'est pas le seul exemple de la non-spécificité des lésions décrites par Schaffer, puisqu'on retrouve les mêmes dans les intoxications par la morphine, le phosphore, la cocaïne, la nicotine, l'arsenic, l'antimoine.

Mais précisément, en raison de leur non-spécificité, ces lésions montrent que vraisemblablement c'est un poison, une toxine, sécrétée par le virus rabique, qui les a produites.

CHAPITRE VII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA RAGE

(*Suite*)

LÉSIONS DÉCRITES PAR BABES — LÉSIONS DE GOLGI — RECHERCHES DE NAGY — LÉSIONS DES AUTRES ORGANES

1. **Lésions décrites par Babes.** — En outre des lésions vasculaires bien connues, Babes a décrit, dans la moelle allongée des animaux rabiques, des altérations des tubes nerveux, consistant en œdème, avec début de dislocation de la myéline. Puis, après avoir retrouvé les lésions étudiées déjà par Schaffer, il reconnaissait qu'aucune d'elles n'est assez caractéristique pour fournir une explication satisfaisante de la symptomatologie de la maladie.

Plus tard, Babes insistait sur les réactions péricellulaires, qui ne se présentent sous cette forme dans aucune autre maladie nerveuse. Il comparait ces nodules aux mêmes lésions dans des cas de paralysie bulbaire, d'atrophie musculaire progressive, de paralysie infantile, de myélite aiguë, de tétanos, d'éclampsie puerpérale. L'analogie est très grande dans ces deux dernières

maladies, sans qu'elles présentent toutefois les mêmes localisations péricellulaires.

Ces foyers miliaires, groupés autour des éléments nerveux, augmentent de nombre avec le progrès de la rage : peu fréquents au début, ils deviennent très abondants chez les chiens qui ont succombé à l'infection. Babes donne à ces *nodules* une importance de premier ordre; il les trouve assez caractéristiques pour servir de moyen de diagnostic, en dehors de l'inoculation sous-duremérienne des cerveaux suspects aux animaux; leur absence permettrait d'exclure la rage presque à coup sûr, leur présence constituerait un élément de diagnostic suffisant. Enfin, il lui paraît très supposable que la virulence du cerveau soit localisée dans ces nodules.

Voici comment Babes (35) a décrit ces lésions. Elles se rencontrent d'une façon presque constante « dans la substance grise qui entoure le canal cérébro-spinal, et dans les noyaux moteurs du bulbe et de la moelle. Ces lésions consistent d'abord dans l'hyperémie et dans l'accumulation de cellules embryonnaires autour des petits vaisseaux d'origine périthéliale ou migratrice, souvent avec le caractère d'une multiplication indirecte.

« La lésion des cellules nerveuses des régions indiquées est assez caractéristique : elle consiste dans des signes de prolifération et même dans la présence de plusieurs petites cellules au lieu d'une grande, ou dans une dégénérescence uniforme et souvent vacuolaire avec réduction ou disparition du noyau, ou bien avec effacement de son réseau chromatique.

« Ces cellules renferment souvent du pigment : souvent aussi, des éléments ronds, mononucléaires, plus

rarement polynucléaires, de nature lymphatique, font leur invasion dans le protoplasma même de la cellule, et remplissent les espaces lymphatiques péricellulaires dilatés, en formant de petits noyaux. »

Toutefois, plus loin, Babes reconnaît que « si on tue des chiens par asphyxie, on observe parfois, en même temps que de la congestion, la présence de quelques éléments lymphatiques autour de certaines cellules ganglionnaires; mais les éléments lymphatiques sont peu nombreux, les cellules ganglionnaires sont intactes, et la lésion ne présente pas la topographie indiquée. »

Nous verrons plus loin ce qu'on pense aujourd'hui de ces lésions décrites par Babes.

2. **Lésions décrites par Golgi** — Quelques années plus tard, Golgi (382) a fait connaître les résultats de ses recherches histologiques sur les centres nerveux de lapins infectés par le virus fixe, et sacrifiés avant ou pendant la paralysie.

Golgi observe trois sortes de lésions, dans le noyau, dans la forme et la structure des cellules nerveuses, dans les ganglions intervertébraux.

Les *noyaux* sont tuméfiés, ont perdu leurs contours; la chromatine est plus apparente. Spécialement intéressantes sont les modifications qui accompagnent la division nucléaire indirecte (karyokinèse), et qui apparaissent tout d'abord dans l'endothélium des vaisseaux sanguins, puis dans les cellules de la névroglie, enfin dans l'épithélium de l'épendyme. Dans les noyaux des cellules nerveuses, les altérations sont diffuses et ont plutôt le caractère de la karyolyse que de la karyomitose progressive; ce qui le prouve, c'est que le protoplasma

cellulaire participe lui aussi au processus dégénératif.

Il peut être observé déjà chez les animaux qu'on a sacrifiés dans la première période de la rage paralytique. Dans les cellules de la surface du cervelet des lapins, tués au quatrième et au cinquième jours de l'incubation, avant l'éclosion des manifestations rabiques, Golgi trouve, au contraire, des figures de mitose très normales. Les lésions rabiques précèdent donc un peu l'apparition des troubles fonctionnels dus à la paralysie.

Les altérations observées dans la forme et dans la *structure* des cellules nerveuses sont constantes et assez étendues. Golgi leur reconnaît des caractères différents. Ainsi, dans les cellules nerveuses du cerveau, de la moelle allongée et de la moelle épinière, surtout dans le cas d'infection par le virus des rues, on reconnaît une *vacuolisation* très nette. Cette vacuolisation a été retrouvée par Marinesco et par Ramon Cajal dans les cellules nerveuses des ganglions rachidiens; plus la cellule est grande, plus elle contient de vacuoles; ces dernières sont parfois si rapprochées, que la cellule présente l'aspect d'une éponge. Quand la cellule est bien colorée, on constate (Ramon Cajal) dans ces vacuoles de petits bâtonnets, de couleur brune, mesurant 0,3 sur 0.2 μ, et retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien au sein des amas leucocytaires qui entourent les éléments nerveux.

De plus, la forme extérieure des cellules nerveuses est modifiée, en ce sens qu'on peut constater une atrophie progressive des prolongements cellulaires aussi bien que du corps de la cellule lui-même. Ceux-ci présentent des tuméfactions limitées ou diffuses, le corps cellulaire offre des pertes de substance.

Grâce à sa méthode d'imprégnation à l'argent, Golgi a pu reconnaître des lésions semblables dans les cellules de l'écorce du cerveau, des ganglions cérébraux, dans les éléments cellulaires de Purkinje du cervelet.

A un stade plus avancé de la maladie, on peut noter une dégénérescence *granulo-graisseuse* des cellules nerveuses; dans quelques cas de rage paralytique, cette dégénérescence peut aller jusqu'à la destruction complète des éléments. Pour peu que l'évolution de la maladie se prolonge, cet état dégénératif s'étend aux cellules de la névroglie.

Constantes sont les lésions des *ganglions intervertébraux*. Ici, de même que dans le système nerveux central, on trouve une dilatation des vaisseaux sanguins, ainsi que des amas leucocytaires; de plus, les cellules nerveuses de ces ganglions présentent très souvent une formation de vacuoles, ou bien une dégénérescence granuleuse.

Toutes ces recherches de Golgi et de ses prédécesseurs ont été confirmées dans leurs grands traits par Germano et Capobianco chez le lapin et le chien, infectés par le virus des rues. Mais ces auteurs attachent une plus grande importance aux lésions de la *névroglie*, consistant surtout en hyperplasie et hypertrophie de ses éléments. On voit là germer l'idée que le virus rabique non seulement agit directement sur les cellules nerveuses de la moelle et sur les nerfs, dont il provoque la destruction, mais aussi exerce sur la névroglie une action irritante, dont la conséquence serait précisément l'apparition de ces processus dégénératifs étudiés dans les cellules nerveuses et dans les filaments des nerfs, idée erronée, ainsi que nous l'avons déjà dit.

3. **Recherches de Nagy.** — Dans le laboratoire de Högyès (425), auquel nous empruntons ces renseignements, B. Nagy a appliqué la méthode de Nissl à l'étude des lésions cellulaires chez le lapin, depuis le premier jour de son infection par le virus fixe jusqu'à la mort.

On sait que pendant les trois premiers jours il n'existe encore aucun symptôme appréciable, que la température de l'animal reste normale et que la fièvre, d'une durée de trois jours environ, cesse le septième, au moment où les premiers symptômes de paralysie apparaissent. Plus tard, la température tombe au-dessous de la normale.

Dans ces recherches, Nagy a étudié surtout les modifications de la *chromatine* contenue dans les cellules nerveuses, que la méthode de Nissl met si bien en évidence, et a cherché à rapporter à des jours déterminés de la maladie les altérations de cette chromatine dans les cellules de la moelle, du bulbe et du cerveau.

Dès le début de l'infection, les cellules nerveuses sont le siège d'un processus particulier de *chromatolyse*, dont le résultat est la disparition de la chromatine du corps cellulaire (corpuscules de Nissl), après divers stades de dégénérescence granuleuse et de dislocation filamenteuse.

D'autres fois, la cellule nerveuse elle-même s'atrophie par homogénisation, sclérose, ou bien se morcelle, ou enfin subit la destruction granulaire. Dans les quatre premiers jours de l'incubation, c'est-à-dire jusqu'à l'apparition de la fièvre, ces altérations de la chromatine sont encore peu accentuées, cette substance ne disparaissant que partiellement, et les formes de la dégénérescence étant assez rares; on rencontre alors ces lésions

dans les cellules de l'écorce du cerveau, là où le virus a déjà proliféré.

Brusquement le processus chromatolytique devient très intense et se généralise au moment de l'apparition de la fièvre et lors du début des phénomènes d'excitation nerveuse, c'est-à-dire depuis le cinquième jusqu'au septième jour; alors les formes dégénératives sont devenues très abondantes.

Après le huitième jour, en pleine paralysie, au moment de l'abaissement thermique et de l'amaigrissement de l'animal, on voit sur les coupes prédominer les lésions de définitive et complète chromatolyse, telles que Schaffer les avait découvertes.

Elles prédominent dans les cellules exposées depuis le plus de temps à l'action du virus. Ainsi, dans la moelle épinière d'un chien qui avait été infecté par le nerf sciatique, c'était dans le renflement lombaire que les lésions étaient surtout marquées; chez un homme mordu au bras, elles prédominaient sur le renflement cervical, faits concordant avec les résultats des recherches microscopiques de Schaffer sur l'infiltration péricellulaire et périvasculaire si prononcée en ces mêmes régions de la moelle.

La *substance blanche* des centres offre des altérations moins constantes et moins nettes, consistant surtout en une hypertrophie du cylindraxe, en varicosités, en concrétions amyloïdes, en hémorragies légères.

Les *nerfs périphériques*, nous l'avons vu, avaient été étudiés par Schaffer dans l'infection rabique. De leur côté, Wagner, Krukenberg, Roux, ont constaté une hyperémie assez accentuée dans les troncs du pneumogastrique, du phrénique et du sympathique.

Mais si, chez le lapin, Schaffer, à la suite de l'infection virulente intranerveuse, avait trouvé une infiltration très nette, il n'avait pu mettre en évidence de lésion spéciale, en dehors de celle causée par la dégénération résultant du traumatisme dû à la piqûre.

4. **Lésions des autres organes.** — A cette période des études histopathologiques de la rage, les savants avaient aussi porté leur attention sur les *ganglions nerveux*, les *glandes salivaires*, les *ganglions lymphatiques*, les *reins*. Ainsi Nepveu avait trouvé le ganglion de Gasser infiltré chez un homme mort de rage à la suite d'une morsure à la face. Botkin avait décrit aussi une infiltration cellulaire dans le voisinage des ganglions du cœur, ainsi que la dégénérescence granuleuse de leurs cellules. Samson et Clippingdale, Högyès, avaient observé une hyperémie de la *rétine*. Falchi avait aperçu de l'œdème autour de la papille des lapins rabiques, et constaté un processus dégénératif dans les cellules nerveuses de la rétine.

Dans les reins, Rudneff avait signalé une néphrite parenchymateuse, ce qui concordait avec les observations de Löte sur la polyurie des lapins rabiques.

Dans les glandes salivaires on s'était contenté de signaler les signes d'une inflammation aiguë ; enfin on avait noté de la tuméfaction des ganglions lymphatiques, une polynucléose dans le sang.

Tel était l'état de la question des lésions histologiques de la rage en 1899 : la majorité des savants, tout en reconnaissant la fréquence et la signification de ces altérations, se refusaient à les considérer comme

spécifiques de l'infection rabique, car, ainsi que nous l'avons déjà vu, elles avaient été retrouvées dans d'autres maladies nerveuses, en particulier à la suite de certaines intoxications.

CHAPITRE VIII

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA RAGE

(*Suite*)

LÉSIONS ÉTUDIÉES PAR VAN GEHUCHTEN ET NELIS DANS LA RAGE — RETROUVÉES DANS D'AUTRES MALADIES — CYTOLOGIE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN — RECHERCHES DE RAMON CAJAL

1. **Nodules de van Gehuchten et Nelis.** — En 1900, le professeur van Gehuchten (361) (de Louvain) annonça qu'il avait découvert dans les ganglions nerveux périphériques, cérébro-spinaux et sympathiques, des lésions, spécifiques de la rage, sinon par leur nature, au moins par leur localisation. Les observations du savant belge avaient été faites sur beaucoup d'animaux rabiques, ainsi que sur les ganglions périphériques de deux hommes morts de rage.

L'action nocive du virus rabique se traduit, dit van Gehuchten, au dehors par une pullulation abondante des cellules de la *capsule endothéliale*, entraînant à sa suite la *destruction* d'un nombre plus ou moins considérable de cellules nerveuses. Rien n'est plus démons-

tratif à cet égard que la comparaison d'une coupe d'un ganglion spinal du chien avec la coupe d'un ganglion

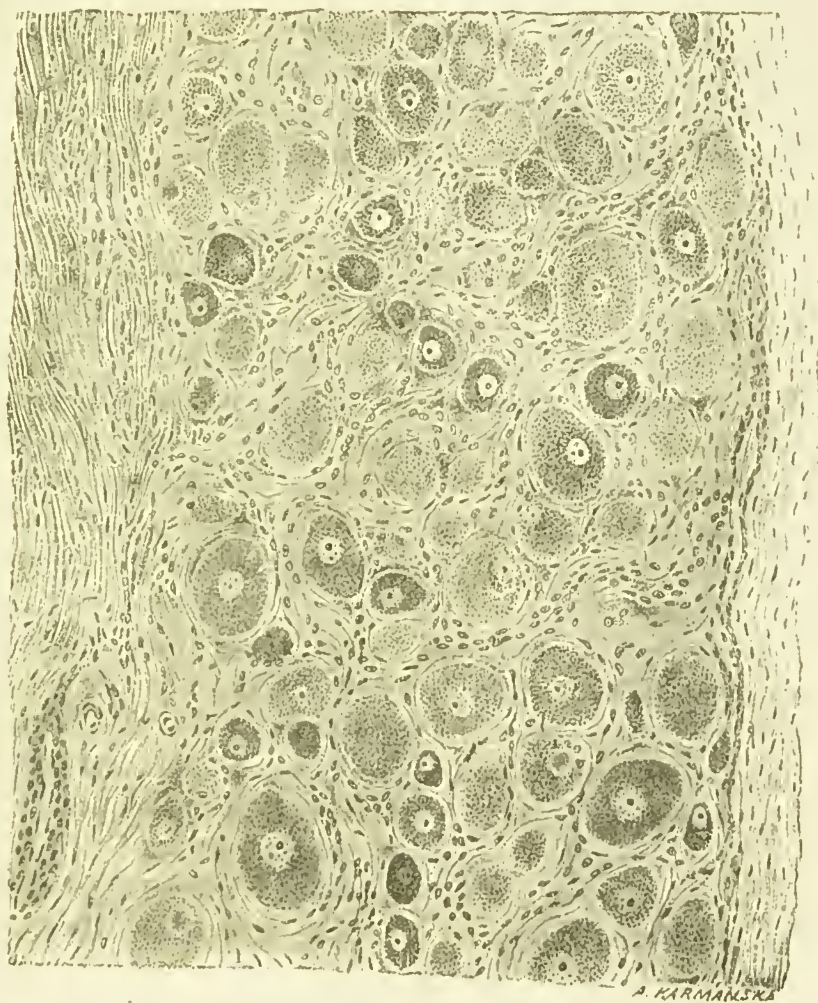


Fig. 3. — Ganglion spinal normal.

d'un animal mort de la rage. Tandis que, dans la première, les cellules nerveuses volumineuses, serrées les unes contre les autres, occupent complètement la cap-

sule endothéliale qui leur est réservée, on voit, dans le ganglion rabique, qu'un nombre considérable de cellules nerveuses ont disparu et sont remplacées par des amas de petites cellules rondes, formant des *nodules* cellulaires plus ou moins nettement séparés des parties voisines. Les cellules nerveuses qui persistent encore présentent des lésions variées dans leur protoplasma et dans leur noyau.

Cette destruction des cellules nerveuses par ce tissu de néoformation peut aller plus loin encore, et l'on rencontre des ganglions où toutes les cellules nerveuses sont détruites. Dans ces conditions, les limites qui séparaient primitivement les nodules rabiques ont disparu, et tout le ganglion paraît formé d'un tissu nouveau à cellules petites et étroitement serrées les unes contre les autres, au sein duquel apparaissent encore, par ci, par là, des traces de cellules en voie d'atrophie.

L'intensité de ces lésions, dans les ganglions cérébro-spinaux, varie quelque peu d'un animal à l'autre : elles sont surtout marquées chez le chien ; elles sont moins prononcées chez l'homme, moins intenses chez le lapin, tout en restant partout hautement caractéristiques.

Chez le lapin et le chien, les lésions sont toujours plus prononcées dans les ganglions cérébraux que dans les ganglions spinaux. Le plus vulnérable de tous semble être le ganglion noueux du nerf vague.

Ces faits, ajoutait l'auteur, nous paraissent devoir amener une révolution complète, non seulement dans l'anatomie pathologique, mais encore dans la physiologie pathologique de la rage, puisque ces lésions des ganglions nerveux périphériques permettent de com-

prendre, avec une simplicité étonnante, les principaux symptômes de l'infection rabique. Ils prouvent, à ne pouvoir en douter, que la rage détermine dans les



Fig. 4. — Ganglion rabique, montrant la destruction de quelques cellules nerveuses.

centres nerveux des lésions profondes et constantes; ces lésions sont, de plus, spécifiques de l'infection rabique, sinon par leur nature, au moins par leur localisation.

Ces faits nous mettent entre les mains un élément de diagnostic de la plus haute importance.

Jusqu'à présent, l'existence de la rage chez un chien mordeur ne pouvait être scientifiquement établie que

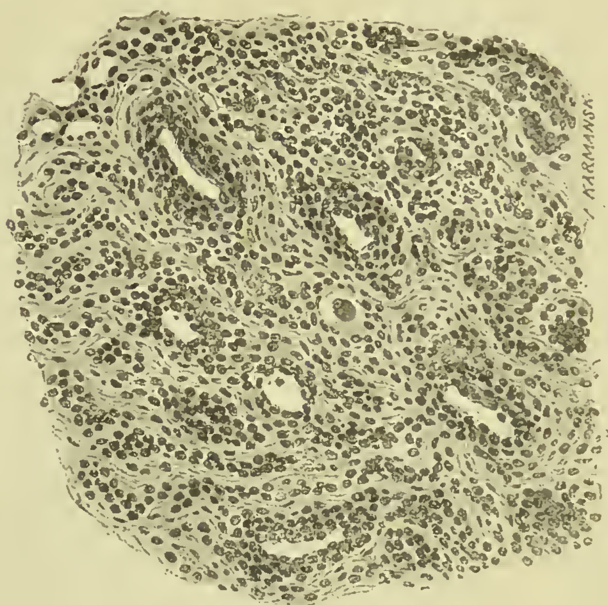


Fig. 5. — Destruction de toutes les cellules nerveuses d'un ganglion rabique.

par inoculation à un lapin. L'on doit attendre quinze à dix-huit jours avant de pouvoir se prononcer. De plus, ce procédé par inoculation n'est pas toujours applicable : pendant les grandes chaleurs de l'été, l'animal mordeur, abattu, arrive quelquefois au laboratoire en pleine décomposition, de telle sorte que le lapin inoculé succombe à une infection intercurrente avant que les symptômes de la rage aient pu se manifester.

Actuellement, il suffira d'examiner un des ganglions

cérébro-spinaux d'un animal mort de la rage pour pouvoir établir le diagnostic en l'espace de quelques heures. D'après les recherches que nous avons faites dans ce sens, le diagnostic peut s'établir en moins de vingt-quatre heures, si l'on veut recourir à l'enrobage du ganglion dans la paraffine ; il peut se faire en moins d'une heure, si l'on a recours à des coupes dans le ganglion congelé.

En effet, en plus de l'intérêt dogmatique que présenteraient les lésions spécifiques de la rage, leur reconnaissance rapide permettrait d'établir un diagnostic ferme sans perdre un temps précieux, puisqu'il s'agit de commencer, en connaissance de cause, et le plus tôt possible, un traitement préventif de la rage.

2. **Critique de la spécificité des lésions de van Gehuchten.** — Malheureusement, si les lésions décrites par van Gehuchten sont assez faciles à retrouver, elles ne se présentent pas davantage que les nodules de Babes avec les caractères spécifiques que leur attribue l'auteur. Leur absence ne saurait, en aucun cas, permettre d'exclure la rage (Nocard).

Ainsi, Carlos França donne la rage paralytique à des Muridés, *Mus decumanus*, *M. rattus*, *M. musculus*, et à *Arvicola incertus* au moyen du virus des rues, et il constate que les nodules de van Gehuchten font toujours défaut ; en revanche, il y a des lésions de neurofibrilles semblables à celles que Ramon Cajal (voir plus loin) a décrites chez d'autres animaux.

Le même auteur rencontre les nodules de van Gehuchten chez deux renards infectés avec du virus des rues (299), et dans le bulbe les lésions péricellulaires décrites par Babes.

Enfin, plus récemment, des altérations identiques à celles de van Gehuchten ont été observées par Manouélian (542) chez les chiens âgés normaux, aussi nettes que chez les animaux ayant succombé à l'infection par le virus fixe (541), par Stroebe dans le tabes, par Crocq dans la laryngite diphtérique, par Spiller dans le cancer, par Spiller et Sherman dans la maladie de Landry, par Babes dans la polynévrite, par Biffi dans la fièvre typhoïde, par Gœbel dans la syphilis.

Ces lésions d'envahissement des neurones par les neuronophages avaient été décrites pour la première fois dans le cerveau des animaux âgés par Metchnikoff; elles rentrent dans la série des processus phagocytaires de la *vieillesse*.

La spécificité des nodules de van Gehuchten n'a donc pas été moins attaquée que celle des nodules péricellulaires de Babes. Les uns et les autres sont regardés aujourd'hui comme des lésions assez banales, puisqu'on les rencontre, moins accentuées, il est vrai, dans les intoxications du tétanos et du botulisme.

Quant aux altérations des cellules nerveuses elles-mêmes, Anglade et Chocreaux (18) ont démontré qu'elles avaient une valeur restreinte ; pour ces auteurs, l'infiltration leucocytaire ne serait pas plus intéressante. La *prolifération névroglique* périvasculaire et périépendymaire, bien que dépourvue de spécificité, — on la retrouve dans la maladie des jeunes chiens, dans l'épilepsie, l'éclampsie, la paralysie générale chez l'homme, — serait une lésion très précoce et très intense.

3. **Cytologie du liquide céphalo-rachidien.** — L'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien

aurait toujours montré une polynucléose très nette au moment de la mort des individus atteints de rage ; mais elle pourrait être observée pendant la maladie (503).

Courmont et Lesieur (201) ont constaté chez l'homme, le chien, le lapin, le cobaye, atteints de rage, une hyperleucocytose du sang pendant la période terminale, avec polynucléose neutrophile intense. Cette leucocytose et cette polynucléose seraient assez constantes et assez intenses pour que, chez l'homme comme chez le chien, leur absence pût faire écarter le diagnostic de rage, faits confirmés par Nicolas (602), qui a vu, de plus, que la splénectomie n'exerçait aucune action sur la polynucléose, ce qui était à prévoir.

Paviot et Lesieur (669) ont signalé la présence d'embolies capillaires de polynucléaires dans les ganglions spinaux et sympathiques, la moelle, le cerveau et le cervelet ; ils considèrent une telle lésion comme la plus précoce de toutes.

Enfin des altérations musculaires ont été décrites dans la rage du lapin ; plus marquées au niveau des masséters et aux membres postérieurs, elles consisteraient dans une exagération de la fibrillation longitudinale.

4. **Recherches de Ramon Cajal.** — Avant de terminer ce long exposé de lésions très intéressantes, mais dépourvues, en général, de spécificité, disons quelques mots des recherches de Ramon Cajal et Dalmacco Garcia (714), qui ont étudié les modifications du réticulum des cellules nerveuses chez le lapin et le chien infectés par le virus des rues ou par le virus fixe.

Sur les préparations faites à partir du sixième jour

de la maladie, on commence seulement à trouver des altérations dans les ganglions rachidiens. Au début de la paralysie, les lésions deviennent très nettes et se traduisent par l'*hypertrophie* du réseau superficiel des *neurofibrilles*, qui deviennent très épaisses et se colorent fortement. L'épaississement des neurofibrilles serait dû à la fusion d'un certain nombre d'entre elles en une seule fibrille ; plus tard, toutes les fibrilles subissent le même sort : tantôt elles sont isolées, tantôt elles s'anastomosent pour former un plexus.

Au niveau des nodules de van Gehuchten, les cellules nerveuses réagissent contre les phagocytes d'une façon spéciale. Les neurofibrilles s'hypertrophient, se resserrent et envoient parfois en dehors de la cellule des prolongements qui s'anastomosent et prennent dans leurs mailles les phagocytes. A la fin, les fibrilles ne se colorent plus et subissent une dégénérescence granuleuse semblable à celle décrite par Marinesco dans le tétanos.

Les neurofibrilles présentent des lésions identiques dans les cellules nerveuses de la moelle, du bulbe, du cerveau et du cervelet. On peut trouver, même avant le sixième jour de la maladie, des modifications cellulaires.

L'hypertrophie des neurofibrilles est un phénomène réactionnel de la cellule nerveuse. Les symptômes paralytiques de la rage seraient sous la dépendance de l'atrophie de la cellule, de la destruction du réticulum, des lésions du protoplasma et du noyau (atrophie, disparition des granulations de Nissl, disposition excentrique du noyau). Ramon Cajal et Dalmacco Garcia font de l'hypertrophie des neurofibrilles dans la cellule

nerveuse une lésion constante de la rage, et présentant une grande valeur pour le diagnostic. Elle serait spécifique.

Carlos França l'a retrouvée chez le renard infecté par le virus des rues. On voyait les cellules nerveuses des ganglions se transformer peu à peu en un réseau dont les mailles contenaient les neuronophages, puis finalement disparaître ; à leur place on trouvait les nodules de van Gehuchten.

Pour obtenir de bonnes préparations de ces neurofibrilles, Ramon Cajal et Dalmacco Garcia conseillent de fixer les pièces fraîches dans une solution de nitrate d'argent (formule de Ramon Cajal). On peut aussi fixer au préalable dans l'alcool à 40° ou bien dans l'alcool absolu. Les auteurs ont obtenu de très bons résultats en nitratant des morceaux qui étaient restés vingt-quatre heures dans l'alcool à 40°.

CHAPITRE IX

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA RAGE

(*Suite*)

DÉCOUVERTE DES CORPUSCULES DE NEGRI
LEUR DESCRIPTION — PROCÉDÉS DE TECHNIQUE
CORPUSCULES BASOPHILES DE VOLPINO
VALEUR DIAGNOSTIQUE DES CORPUSCULES DE NEGRI

1. **Découverte des corpuscules de Negri.** — *Leur description.* — Jusqu'à nos jours, malgré les efforts des anatomo-pathologistes, on n'était pas arrivé à découvrir de lésions vraiment spécifiques de la rage, pas même de lésions constantes; aussi s'explique-t-on le puissant intérêt attaché à la découverte des corpuscules de Negri (596) dans le cerveau des chiens morts de rage. Tout d'abord on accueillit avec réserve la découverte du savant italien; mais elle fut bientôt confirmée de plusieurs côtés, et aujourd'hui l'étude de ces corpuscules a fait l'objet de recherches déjà nombreuses.

C'est dans la corne d'Ammon du cerveau des chiens rabiques que Negri a découvert ces formations si particulières. Le plus souvent intracellulaires, les corpuscules sont de taille diverse, oscillant entre 1 et 27 μ.

La forme en est assez variable, conditionnée ordinairement par leur situation au sein de la cellule nerveuse; elle est ordinairement arrondie, à moins que le noyau cellulaire ne l'ait convertie en un corpuscule ovale.

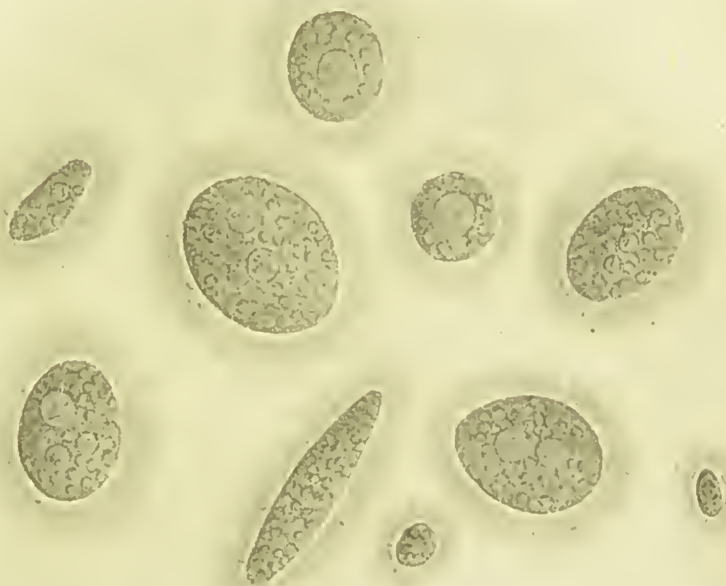


Fig. 6.
(Reproduite d'après la fig. 6 de *Zeitsc. f. Hyg.*, t. XLIII, 1903).

Dans les prolongements des cellules nerveuses, on rencontre des formes allongées. La planche ci-contre (fig. 6) représente les corps de Negri à l'état frais, observés sur des préparations de la corne d'Ammon

d'un chien ayant succombé en quinze jours à l'infection subdurale par le virus des rues.

En (*a*) et (*b*) on voit bien (fig. 7) la conformation intérieure des « parasites ». La structure intime d'un corpuscule de Negri est vacuolaire, la grandeur des inclusions étant assez variable; ainsi on rencontre des inclusions volumineuses au sein de petits corpuscules, tandis que les plus gros présentent parfois une couronne de petites vacuoles en entourant une ou deux assez grandes.

Une étude systématique de ces formations ne tarda pas à faire pencher Negri vers l'hypothèse de *parasites*. A cette interprétation se rallièrent bientôt Volpino, d'après trente-sept observations; d'Amato, d'après trente-deux ; Daddi, cent trente-quatre ; Luzzani et Macchi, cent quatre-vingt-dix-sept ; Abbas et Bormans, quatre-vingt-treize ; Poor, seize; Bohne, cent soixante-dix. Nous reviendrons plus tard sur cette interprétation des corpuscules de Negri.

A côté du cerveau du chien rabique, on étudia ceux de l'homme, du chat, du cheval, du bœuf, du lapin atteints de rage : tous présentèrent les fameux corpuscules.

Cependant des examens de contrôle étaient indispensables: ils furent faits dans des maladies nerveuses telles que le tétanos, l'empoisonnement strychnique, la maladie des jeunes chiens, l'épilepsie, dans la dysenterie, sur des cerveaux présentant des gommes syphilitiques (région rolandique), sur des encéphales de chiens affamés pendant plusieurs jours. Domenicis, Marzocchi, Pace, Poor, Bohne, ne découvrirent, au cours de ces examens, aucun corpuscule vrai de Negri.



Fig. 7.

(Reproduite d'après la planche II, fig. 4, de *Spérimentale*, t. LVIII, 1904.)

mais parfois certaines inclusions intranucléaires qu'un œil exercé ne saurait confondre avec eux.

Ainsi, des corpuscules nucléaires normaux peuvent présenter une structure assez comparable, et comme ils survivent souvent à la destruction de la cellule nerveuse et de son noyau, Bohne recommande aux débutants de n'interpréter dans le sens de corpuscules de Negri que ceux situés au sein des cellules nerveuses bien conservées. Puisque, en règle générale, ces corpuscules sont intracellulaires, on doit penser, en présence de corpuscules extracellulaires, à une destruction de la cellule-hôte.

Toutefois on ne trouve pas de corpuscule de Negri indifféremment dans n'importe quelle cellule nerveuse : le savant italien et d'autres auteurs ont montré que le siège principal de ces formations était la grande cellule ganglionnaire de la *corne d'Ammon*. Plus tard on les a rencontrées aussi dans les cellules de Purkinje du cervelet, ainsi que dans les cellules volumineuses du cerveau postérieur; partout ailleurs, elles sont rares.

Luzzani les signale dans le ganglion de Gasser, Negri dans la protubérance, ainsi que dans la moelle dorsale. Williams et Lowden les rencontrent dans les cellules lymphatiques des espaces périvasculaires, à la base de la corne d'Ammon.

Tout d'abord on pensait que les corpuscules de Negri étaient des formations spéciales au cerveau infecté par le virus des rues. On sait maintenant que la rage par virus fixe présente aussi des corpuscules, plus disséminés toutefois et moins volumineux que ceux dus au virus des rues (Negri, Baschieri, Bohne).

2. **Procédés de technique.** — Pour mettre en évidence sur les coupes et sur les frottis les corpuscules rabiques, chaque auteur a donné une technique différente de coloration.

Avant de citer les principales, rappelons que le choix doit varier suivant le but proposé. S'agit-il d'établir un diagnostic rapide de la rage, on pourra se contenter du procédé des frottis et adopter la technique de Ira van Giesen, par exemple : elle ne demande pas plus de quelques minutes. Si l'on désire au contraire étudier la structure des corpuscules, il faudra pratiquer des coupes en série.

Toutefois cette dernière méthode sera toujours préférable quand on pourra la suivre, car il faut compter avec les cas assez fréquents où les corpuscules sont très raréfiés.

Dans son travail fondamental, Negri, après avoir signalé la recherche possible de ses corpuscules sur des préparations non colorées, conseille la technique suivante.

Fixation d'un fragment de la corne d'Ammon dans le liquide de Zenker, inclusion à la paraffine, coloration au Mann, suivant la formule :

Solution d'éosine à 1 p. 100.	35 cc.
Solution de bleu de méthylène à 1 p. 100.	35 —
Eau distillée.	100 —

En contact vingt-quatre heures ; ensuite déshydratation dans l'alcool sodique (alcool absolu, 30 cc. ; solution sodique au centième, 5 gouttes).

Lavage à l'eau acétique.

Déshydratation.

Cette méthode colore les corpuscules de Negri en rouge vif.

Negri les a ainsi observés chez les oiseaux, qui prennent si difficilement la rage.

La planche en couleurs ci-jointe (fig. 8) montre une coupe de la corne d'Ammon pratiquée sur le cerveau d'un chien inoculé avec le virus des rues. Après fixation par le liquide Zenker, la coupe a été colorée par la méthode de Mann.

Volpino recommande la coloration au picrocarmin pendant vingt-quatre heures, suivie d'un passage dans le bleu de méthylène étendu : les noyaux des leucocytes et des cellules nerveuses sont rouges, le protoplasma rose jaune, les hématies jaunes, les corpuscules de Negri jaunes ou vert jaunâtre ; les formations vacuolaires sont d'un rose jaune. Dans celles-ci on peut reconnaître une partie claire et l'autre granuleuse, colorée fortement en bleu.

Par ce procédé, Volpino reconnaît les corpuscules dans la corne d'Ammon trente et une fois sur trente-sept animaux ; les six autres chiens n'avaient pas la rage (diagnostic par inoculation).

3. **Corpuscules basophiles de Volpino**. — Volpino conseille encore le mélange de Laveran ; sur les coupes colorées ainsi, les corps de Negri apparaissent constitués par une mince membrane, d'aspect hyalin, teintée en bleu azur, une substance homogène rouge violacé, sans structure hyaline et se colorant uniformément, des formations internes petites et grandes, à peine rosées ou très légèrement azurées, enfin dans celles-ci de très petits corpuscules, colorés fortement

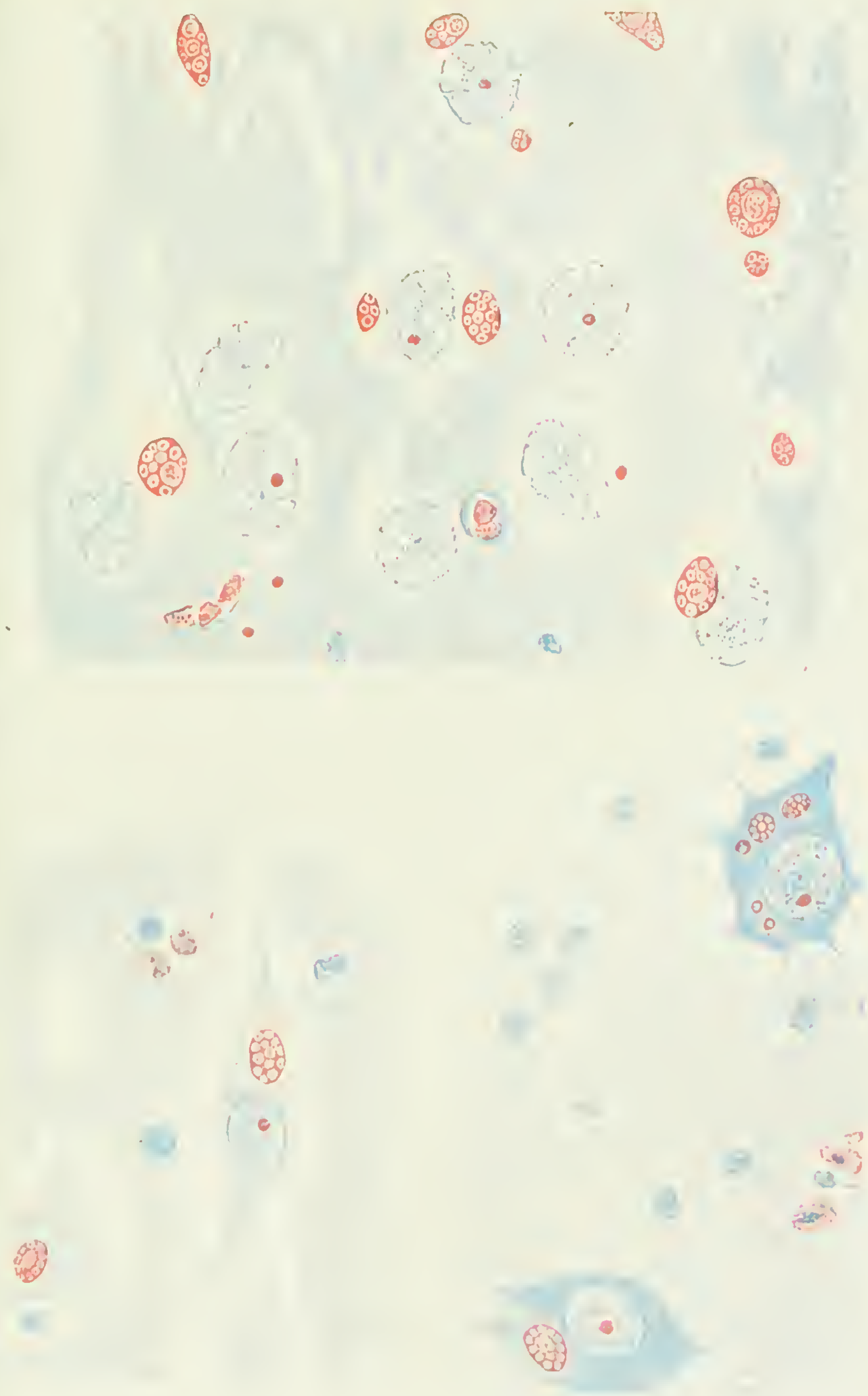


Fig. 8. — Corpuscules de Negri. — Coloration par le Mann.
(Reproduite d'après une planche de *Sperimentale ;* T. LVIII, f. II.

en bleu. Ces très petits *corpuscules basophiles* de Negri (0.3 μ — 1 μ) sont ou bien punctiformes, ou bien en anneau avec un espace clair au centre, ou bien en bâtonnets.

Etant données la basophilie de ces très petites formations, leur extrême petitesse qui les met à la limite de la visibilité, et la complexité de leurs formes, Volpino se croit autorisé à les regarder comme les vrais agents pathogènes de la rage.

Dans une autre note (905), le savant italien approfondit davantage la structure des corps de Negri, examinés dans les cellules de la corne d'Ammon de chiens présentant seulement les troubles initiaux de la rage.

Dans un certain nombre de cas, il a constaté que la coloration rouge, obtenue avec le picrocarmin — bleu de méthylène, était moins accentuée que dans d'autres et surtout que dans les corps de Negri rencontrés chez les chiens sacrifiés en pleine rage. Sur les coupes pratiquées au début de la maladie, l'intensité de la couleur est plus forte à la périphérie qu'au centre des corps de Negri. Les vacuoles sont plus grandes et ne sont séparées les unes des autres que par des cloisons très minces.

A l'intérieur de ces vacuoles, on voit les corpuscules basophiles ordinaires. Souvent, au lieu de posséder plusieurs vacuoles, comme c'est la règle dans les périodes plus avancées de la maladie, les corps de Negri n'en possèdent qu'une seule grande, sans petites vacuoles limitrophes, et contenant trois à cinq corpuscules à son intérieur, tous à peu près de même taille.

En général, ces corpuscules se présentent sous un *aspect uniforme*, ce qui contraste avec la variété d'as-

pects observés aux périodes ultérieures de la maladie. Il manque en particulier cette forme fragmentée et vacuolaire des derniers stades, et qui paraît représenter une forme de destruction des corpuscules.

Dans la période initiale de la rage, la coloration des corpuscules internes réussit mieux. Volpino a pu constater une différenciation de leur contenu, grâce à la méthode suivante : les coupes sont colorées vingt-quatre heures dans le picrocarmin. Lavage à l'eau ; ensuite elles sont mises dans une solution diluée de bleu de méthylène (bleu à l'argent), jusqu'à ce que les coupes soient devenues fortement bleues. On lave à l'eau, on différencie à l'alcool picriqué. Par cette méthode, les noyaux des leucocytes et des cellules nerveuses sont rouges, le protoplasma jaune rosâtre, les hématies jaunes, les corps de Negri jaunes ou jaune verdâtre. Dans les corpuscules, soit au centre, soit à la périphérie, une partie plus claire contient une deuxième substance d'aspect granuleux, fortement chromophile, et se colorant en bleu foncé ou en bleu noir. Dans certains corpuscules, ces granules sont uniques ; dans d'autres ils sont multiples, isolés ou agglomérés.

Dans les corpuscules de forme allongée, la substance chromophile est souvent disposée en deux demi-cercles situés en face l'un de l'autre.

Les corpuscules plus petits paraissent formés de la seule substance chromophile. Les corpuscules en bâtonnets ont un granule à un pôle ou un granule à chaque pôle, le reste du bâtonnet étant constitué par la substance colorée en rouge.

Les corpuscules en anneau ont un ou plusieurs gra-

nules épars le long de l'anneau. Mais l'espace clair central reste décoloré comme une petite vacuole.

Volpino sacrifie quatre chiens infectés par le virus des rues, aux treizième, quatorzième, quinzième, seizième jours après l'injection. Au seizième jour, corps de Negri typiques, rage commençante; au quinzième, pas de symptômes de rage, corps de Negri plus petits, avec une couche très mince de substance acidophile, des espaces clairs assez grands, des corpuscules basophiles évidents. Au quatorzième jour, mêmes corpuscules; au treizième jour, ils manquaient.

4. **Valeur diagnostique des corpuscules de Negri.** — Poor recherche la valeur diagnostique des corps de Negri sur 19 animaux rabiques et sur 9 témoins, dont 1 tétanique. Il trouve les corpuscules chez 16 des rabiques, les 3 autres ayant été perdus par suite d'une fixation insuffisante.

Chez le cobaye tétanique, l'auteur a rencontré de très petites inclusions analogues aux petites formes de Negri; pas de corpuscules ni dans la parotide, ni dans la sous-maxillaire.

Par contre, Marzocchi ne parvient pas à trouver de corps de Negri dans le cerveau de chiens tétanisés, ou dans celui de grenouilles strychnisées.

La technique de Abba et Bormans (3) consiste à pratiquer d'abord une coupe en dehors et en arrière à partir de la scissure interhémisphérique et faisant avec elle un angle de 30°. Le plancher du ventricule latéral étant découvert, on enlève la corne d'Ammon, dont plusieurs tranches sont plongées (épaisseur 0.003) dans l'acide osmique au dixième. Après cinq heures au mini-

mum, lavage de une heure, immersion de trois heures dans l'alcool absolu des fragments que l'on débite en coupes. Les corpuscules de Negri apparaissent à l'intérieur des grandes cellules de la corne, colorés l'un et l'autre en brun avec un noyau pâle.

Sur 93 examens, cette technique donne aux auteurs 58 résultats positifs vérifiés par l'inoculation au lapin, 35 résultats négatifs. Les cas où le diagnostic histologique a été pris en défaut n'excèdent pas 3-4 p. 100 des examens.

Bohne (125) préconise la méthode de Mann, après fixation dans l'acétone à 37° pendant trente à quarante-cinq minutes. Avec le mélange à parties égales de solutions centésimales de bleu de méthylène et d'éosine, dilué à 70 p. 100, il suffit de quelques minutes pour colorer, si bien qu'en trois heures on a le diagnostic histologique. Voici les résultats que Bohne obtient par cette méthode :

Examen microscopique et inoculation positifs.	99
Inoculation seule positive.	10
Examen microscopique et inoculation négatifs.	61
Total des cerveaux examinés. . .	170

A titre de contrôle, les cerveaux de cinquante chiens, dont quarante avaient été empoisonnés, n'ont jamais présenté le moindre corpuscule de Negri.

Enfin voici la technique de Ira van Giesen. On dépose une parcelle de substance grise de la grosseur d'un grain de plomb à l'extrémité d'une lame. On recouvre d'une lamelle et on comprime délicatement, pour obtenir une couche mince. On retire ensuite la lamelle en la faisant glisser sur la lame. On fixe le frottis encore humide par l'alcool méthylique pendant quelques

secondes, et on sèche à l'air. La solution colorante préparée extemporanément est versée sur le frottis; elle se compose de :

Eau distillée	10 cc.
Solution alcoolique saturée de violet de rosaniline.	II gouttes.
Solution saturée de bleu de méthylène diluée par moitié dans l'eau.	II —

On chauffe la lame jusqu'à production de vapeurs, on lave et sèche.

Les corps de Negri ont une teinte cramoisie brillante; leurs parties chromatiques sont bleues.

Quelle que soit la méthode employée, elle montre que les corpuscules de Negri sont présents dans presque tous les cerveaux d'animaux rabiques.

Le tableau suivant exprime les résultats trouvés par plusieurs savants italiens, qui se sont livrés à l'étude de ce moyen de diagnostic.

AUTEURS	Nombre d'animaux observés.	Présence des corps de Negri et épreuve biologique positive.	Absence des corps de Negri et épreuve biologique négative.	Absence des corps de Negri et épreuve biologique positive.
Negri	75	50	23	2
Volpino	37	31	6	»
D'Amato.	32	28	4	»
Daddi	134	77	55	2
Luzzani et Macchi. . . .	109	101	71	5
Luzzani	68			
Totaux.	455	287	159	9

Malgré la fréquence très grande avec laquelle se pré-

sentent les corpuscules de Negri dans les cerveaux de presque tous les animaux atteints de rage, il faut bien reconnaître que ces formations ne sont pas nettement spécifiques de cette infection.

Nous avons déjà vu que Poor (687) avait rencontré chez un cobaye tétanique quelques très petites inclusions analogues aux formes minuscules des corpuscules de Negri, et siégeant à l'intérieur des noyaux dans les cellules de la corne d'Ammon.

Lina Luzzani, à Pavie (526), a examiné le système nerveux de douze chats. Chez deux, la recherche des corps de Negri et celle de l'épreuve expérimentale furent positives toutes les deux. Chez sept chats, ces recherches furent l'une et l'autre négatives. Enfin, chez les trois derniers de ces animaux, que l'inoculation démontra indemnes de rage, l'examen microscopique révéla la présence de corps de Negri appartenant à la forme la plus petite de ces corpuscules (1/2 μ ou 1/3 μ). Pour élucider cette question, Lina Luzzani a étudié la corne d'Ammon et le cervelet de chats normaux ou atteints de maladies autres que la rage, et elle a reconnu que le chat peut, à l'*état normal*, présenter des corps de Negri sous une *forme typique ;* d'où la conclusion que, dans les recherches de ces formations chez le chat rabique, il faudra faire suivre cet examen de l'inoculation.

Pace (634), de son côté, a trouvé des corpuscules identiques à ceux de Negri dans le cerveau de trois personnes mortes de vieillesse, d'embolie cérébrale et d'insuffisance aortique.

Dans un cas d'intoxication par l'arsenic, Babes (45) a constaté que certaines cellules des ganglions spinaux

renfermaient des corpuscules très analogues à ceux de Negri.

Voilà donc un ensemble de faits bien observés que Carlos Franca a réunis dans une communication au Congrès de Lisbonne, et qui montrent que pour être extrêmement fréquents dans la rage et une lésion presque spécifique de cette infection, les corpuscules de Negri, d'une part, peuvent manquer dans des cerveaux rabiques, d'autre part être présents dans les centres nerveux d'animaux ou d'individus n'ayant pas succombé à la rage.

Enfin on ne saurait trop réfléchir à certaines contradictions, bien mises en relief par Remlinger (735).

« Il n'y a pas de corrélation entre la distribution des corpuscules de Negri et celle du virus rabique. C'est dans le bulbe et la protubérance qu'existe, — la chose est classique, — la plus grande quantité de virus. Or, à ce niveau, les parasites sont absents pour la majorité des auteurs, extrêmement rares pour les autres. Au contraire, ces corpuscules se rencontrent avec élection dans les cellules pyramidales de la corne d'Ammon et de l'écorce cérébrale, dans les cellules de Pürkinje du cervelet, là où le virus rabique est relativement peu abondant. Il est vrai que, d'après d'Amato, la corne d'Ammon aurait une virulence plus grande que celle du bulbe. Il existe même une sorte de rapport inverse entre le nombre des corpuscules de Negri et la virulence de la maladie, puisqu'ils sont plus abondants dans la rage des rues que dans la rage à virus fixe, et que dans les deux cas ils sont d'autant plus rares que l'incubation et la maladie ont été plus courtes. Signalons encore que ces mêmes corpuscules font le plus souvent défaut

dans les ganglions spinaux et les ganglions du sympathique, alors même que ces organes sont le siège d'un van Gehuchten intense (Bertarelli et Volpino). »

Babes (46), désirant donner une interprétation des corpuscules de Negri, pense « que certaines granulations très fines, rondes, noires ou bleues (d'après la coloration par le Cajal-Giemsa), qu'on trouve dans la rage, exclusivement dans le protoplasme des cellules nerveuses dégénérées des parties les plus atteintes du système nerveux, représentent les agents de la rage en pleine activité, tandis que les corpuscules de Negri, se trouvant dans des cellules peu ou pas modifiées, n'étant pas en rapport intime avec les principaux symptômes de la rage, ne sont pas des parasites actifs de la rage. Ils sont probablement des formes encapsulées renfermant le parasite en voie d'évolution et de transformation ».

Babes est « donc disposé à interpréter le corps de Negri comme le résultat d'une forte réaction locale de la cellule, provoquée par l'invasion du parasite et suivie de l'encapsulation et de la séquestration du parasite du côté de la cellule.

« Cette réaction est probablement l'expression d'une plus grande résistance des cellules qui renferment le corps de Negri ; ces cellules sont plus ou moins réfractaires au virus rabique, et c'est précisément à cause de cet état réfractaire qu'elles aboutissent à encapsuler et à séquestrer le parasite de la rage. »

Pour nous, il semble que cette interprétation de Babes, si juste qu'elle paraisse, néglige un facteur de première importance dans la genèse des corpuscules de Negri, le facteur toxine rabique.

On peut admettre que ce poison, encore inconnu,

mais dont l'observation clinique de la maladie permet de voir les effets pathogènes, exerce son action sur certains groupements cellulaires pour lesquels il présente une affinité spéciale, cellules de Purkinje, cellules de la corne d'Ammon.

Les symptômes cérébelleux de la rage ont été rapprochés des lésions anatomiques du cervelet. Ces phénomènes d'intoxication peuvent s'expliquer par la réaction précoce que les cellules de cette région opposent à la toxine rabique, et si l'on rapproche cette façon de voir des observations d'autres intoxications où les corpuscules de Negri ont été également notés, on est porté à conclure que ceux-ci représentent un mode assez général de réaction de la cellule nerveuse non contre des microorganismes, mais contre des poisons de nature différente. Ainsi peut s'entendre la spécificité relative des corpuscules de Negri.

CHAPITRE X

ACTION DES AGENTS MÉCANIQUES ET PHYSIQUES SUR LE VIRUS RABIQUE

BROYAGE ET CENTRIFUGATION DU VIRUS RABIQUE — ACTION DE LA TEMPÉRATURE — ACTION DE L'AIR — DESSICCATION DES MOELLES VIRULENTES — ACTION DE LA LUMIÈRE — DES RAYONS RÖNTGEN — ACTION DU RADIUM

Dans le but d'étudier l'action des extraits de substance cérébrale, on a souvent, surtout dans ces derniers temps (412), soumis des cerveaux rabiques à des actions mécaniques variées, celle de la presse de Buchner, par exemple. Heller enlève l'encéphale à trois lapins qui viennent de succomber à l'infection par le virus fixe: il les broie avec du sable dans un mortier, et la pulpe est entourée d'un linge, puis mise sous la presse de Buchner à une *pression de* 200 *atmosphères*. Le liquide rougeâtre ainsi obtenu est dilué dans un peu d'eau physiologique, et 0.10 cc. est ainsi injecté dans le cerveau d'un lapin. Au sixième jour, l'animal présente les premiers symptômes de la rage, et succombe au dixième.

Cette expérience, et d'autres encore du même auteur,

montrent que l'activité du virus fixe n'est pas atteinte par des pressions de 200-350 atmosphères.

Ces faits confirment aussi ce que l'on savait déjà à ce sujet. On avait remarqué, en effet, que le virus rabique peut être conservé pendant soixante heures à 8 atmosphères, et pendant vingt-quatre heures dans de l'acide carbonique à 60 atmosphères, sans perdre rien de son activité (Nocard et Roux).

1. **Broyage.** — Les recherches de Macfadyen, de Wakelin Barratt ont été longuement commentées et reprises par Heller. On sait que Macfadyen avait d'abord eu pour objet d'extraire des cultures du bacille typhique une endotoxine, précieuse pour l'immunisation des animaux. Il avait pu s'assurer que l'air liquide, employé dans son appareil à broyage, n'exerçait aucune action fâcheuse sur de nombreuses espèces microbiennes, les bacilles typhique, diphtérique, le vibrion cholérique, la bactéridie sporulée, un staphylocoque doré, une sarcine, des levures, un colibacille. Ce dernier, après une exposition de vingt heures à — 190° dans l'air liquide, n'avait rien perdu de son pouvoir fermentatif de former de l'indol. Les caractères morphologiques des autres espèces microbiennes n'étaient pas davantage modifiés.

Wakelin Barratt (75) eut alors l'idée de soumettre à l'action de l'appareil de Macfadyen du virus rabique. Il avait déjà pu s'assurer que celui-ci pouvait être conservé pendant trois mois à la température de l'air liquide, sans rien perdre de son activité. Il désirait savoir si une action mécanique intense pouvait dépouiller de sa virulence le cerveau d'un animal mort de

rage ; en supposant que cette maladie soit due à un microorganisme, la destruction mécanique de son substratum, la cellule nerveuse, devait amener la destruction du microorganisme lui-même.

Dans ses premières expériences, Wakelin Barratt soumet un cerveau de lapin rabique à un broyage de onze heures dans un courant d'acide carbonique ; ainsi broyé, le virus donnait encore la rage. Plus tard, celui-ci est mis dans le cytoclaste de Rowland ; enfin on utilise le broyeur de Macfadyen, avec l'action combinée de l'air liquide, et sans addition de sable.

Après cette épreuve, la substance nerveuse était émulsionnée dans neuf parties d'eau physiologique et injectée à des lapins sous la dure-mère. Le savant anglais vit ainsi qu'un broyage de cinq minutes ne détruisait pas la virulence ; mais quand on poursuivait celui-ci pendant trente minutes ou une heure, elle se trouvait détruite dix fois sur treize ; un broyage de trois heures dépouillait à coup sûr un cerveau rabique de son activité pathogène.

Barratt supposait alors ou bien une destruction mécanique de l'agent pathogène de la rage, ou bien la mise en liberté, par le broyage et l'air liquide, d'une substance anti, susceptible de neutraliser le virus. Pour le savoir, il gardait vingt-quatre heures à l'étuve un mélange de 1 partie d'émulsion de virus fixe et de 5 parties d'une autre émulsion, celle-ci dépouillée par le broyage de sa virulence, puis inoculait ce mélange à des lapins qui prenaient la rage. Ce n'était donc pas à une action antirabique qu'il fallait attribuer les résultats du broyage dans l'appareil de Macfadyen.

Comme, d'autre part, ainsi qu'on l'a vu, le virus

rabique n'est pas atteint dans sa virulence par les basses températures. Wakelin Barratt se demande si le microorganisme de la rage n'aurait pas perdu, par suite de cette action mécanique si intense, sa vitalité, bref, n'aurait pas été détruit mécaniquement, ou, sinon lui, du moins son substratum indispensable, l'élément nerveux.

Heller reprend les expériences de Wakelin Barratt en soumettant au broyeur de Macfadyen et Rowland 1 gr. du cerveau d'un lapin infecté par le virus fixe. Les résultats de ses recherches ne s'accordent pas tout à fait avec celles du savant anglais ; ainsi il trouve le virus fixe encore actif après une heure et demie de broyage ; mais, au bout de trois à quatre heures, 1 gr. de ce virus a perdu tout pouvoir de transmettre la rage aux lapins, inoculés dans la *chambre antérieure*. Par contre, l'injection d'une quantité convenable de ce suc cérébral avirulent provoque chez le lapin un ensemble de symptômes sur lesquels nous reviendrons plus tard.

Nos recherches sur cette action de l'air liquide se bornent à une seule expérience, négative ; aussi nous ne voulons pas en tirer de conclusion, d'autant que n'ayant pas eu à notre disposition l'appareil de Macfayden et Rowland, nous nous sommes contentés de broyer dans un mortier 2 gr. de cerveau d'un lapin tué par le virus fixe. Le broyage a été poursuivi pendant deux heures, et deux litres d'air liquide ont été utilisés. Après ce temps, une émulsion a été préparée de cette quantité de substance dans 250 cc. d'eau physiologique, et 0.15 cc. ont été inoculés dans le cerveau de trois cobayes, qui ont pris la rage sans retard. Mais, nous le répétons, la quantité broyée était deux fois plus grande

que dans les expériences de Heller, la durée de broyage moins longue; enfin l'appareil de Macfadyen Rowland n'a pas été utilisé.

2. **Centrifugation.** — Lorsqu'on centrifuge une émulsion de virus rabique pendant plusieurs heures, il arrive un moment où la totalité de la substance virulente s'étant amassée pour former le culot de centrifugation, le liquide surnageant, ainsi dépouillé du virus, a perdu toute son activité. Ce phénomène, d'après les expériences de Wakelin Barratt, se produit à la vingt cinquième heure d'une centrifugation de l'émulsion rabique décimale, exécutée à raison de 200 tours par minute.

De même, Remlinger (749) prépare des émulsions de virus fixe à 1 : 50 et à 1 : 100, qu'il centrifuge dans l'appareil de Krauss, à raison de 1 000 tours à la minute. En une heure, le liquide superficiel se trouve complètement dépouillé de sa virulence.

Il n'est pas nécessaire de faire intervenir dans ce phénomène aucune action destructive, mais simplement celle de la force centrifuge.

ACTION DES AGENTS PHYSIQUES SUR LE VIRUS RABIQUE

3. **Action de la température.** — Le virus rabique se conserve fort longtemps, à l'état humide, à l'abri de l'air et de la lumière. Galtier a reconnu que le cerveau d'un chien enragé était encore virulent quarante-quatre jours après avoir été enfoui; d'après cet

auteur, la putréfaction n'agirait que très lentement et malgré elle; une tête d'animal mort de rage pourrait conserver sa virulence de quinze à quarante-cinq jours.

Dans les laboratoires des Instituts antirabiques, pendant les chaleurs de l'été, on reçoit souvent des crânes de chiens absolument putréfiés, et cependant il est le plus souvent possible de savoir si l'animal avait eu la rage, en injectant une émulsion du cerveau suspect dans les muscles de la nuque de plusieurs cobayes. Toutefois, l'incubation est souvent très longue, mais Russo Travali et Brancaleone ont vu qu'en pareil cas la virulence ne s'affaiblissait que très graduellement.

De même, Galtier a montré qu'on pouvait conserver virulente pendant plus de dix jours de la salive rabique déposée entre deux lames de verre.

Le virus résiste aux températures les plus basses. Ainsi, maintenu à l'abri de l'air, à une température oscillant entre — 4° et + 4°, un cerveau de lapin rabique s'est encore montré actif après cinq mois. Jobert conserve le cadavre d'un lapin à — 10° et — 25°; dix mois plus tard, le bulbe est encore virulent. Un froid de — 35°, même de — 60°, prolongé pendant plusieurs heures, affaiblit la virulence, sans la détruire. Enfin, tout récemment, Wakelin Barratt aurait pu, ainsi que nous l'avons vu, conserver pendant trois mois du cerveau rabique à la température de l'air liquide, celle de — 190°, sans qu'il perdît rien de son activité.

L'affaiblissement, et ensuite la destruction du virus par suite de l'élévation thermique sont, bien entendu, des plus variables dans le temps, suivant l'épaisseur de l'émulsion virulente, autrement dit, suivant la quantité des germes spécifiques. On admet qu'à partir de 45°

le virus commence à se détruire ; vingt-quatres heures d'exposition à cette température suffisent pour faire perdre toute son activité à une émulsion de bulbe rabique.

On peut le stériliser par un chauffage de 5 minutes à 48°, de une heure à 50° (Celli), de quelques minutes à 60° (Roux), de trente minutes à 52-58° (Högyès).

Ces différences dans les résultats montrent bien qu'il s'agissait d'émulsions de teneur différente. Dans nos expériences, il nous a paru que l'exposition dans un B. M. réglé à 60° détruisait à coup sûr la virulence d'une dilution centésimale de virus fixe en trente minutes.

Particulièrement intéressante est l'action sur lui des températures voisines de celle des mammifères, 37°. On peut conserver virulente de la substance cérébrale pendant plusieurs jours, à 37-38°, sous la double condition que son émulsion soit restée à l'abri des impuretés, et dans des tubes où le vide a été fait. C'est du moins ce qui ressort de nos recherches sur la culture possible du virus rabique, dont nous dirons plus loin quelques mots. A plusieurs reprises nous avons pu garder, à peine affaiblie ou même intacte, la virulence de minimes particules de virus fixe pendant quatre, cinq et même six jours à l'étuve à 37°, et dans le vide partiel, fourni par une trompe à eau. Il est possible que le virus puisse se conserver ainsi plus longtemps encore.

4. **Action de l'air. Dessiccation des moelles virulentes.** — L'action combinée de l'air et de la dessiccation constitue la base de la méthode pastorienne des vaccinations antirabiques.

En 1885, Pasteur, Chamberland et Roux ont démontré l'action atténuante exercée sur le virus par la dessiccation au contact de l'air. Dans sa communication du 26 octobre, Pasteur nous apprend que des tronçons de moelle virulente, recueillis purement et suspendus dans l'air sec, perdent leur activité assez lentement, mais régulièrement, jusqu'à disparition complète de la virulence. Le temps nécessaire pour son extinction varie avec l'épaisseur des tronçons de moelle, et surtout avec la température ambiante. Plus celle-ci est basse, plus la virulence se conserve longtemps : exposées pendant cinq à six jours à 23°, des moelles peuvent ne plus donner la rage aux animaux inoculés directement dans le cerveau.

Eugène Viala a suivi de près le mécanisme de cette atténuation, liée à l'influence combinée de l'oxygène, de la température et de la dessiccation.

Zagari avait vu qu'à 35° une moelle conserve sa virulence 56 heures à l'air, 121 heures dans le vide, 198 heures dans l'acide carbonique.

De son côté, Viala constate pour une même température (35°) que le virus a gardé son activité pendant 20 jours dans le vide humide, pendant 48 heures seulement dans le vide sec.

En somme, tandis qu'il suffit de 56 heures au contact de l'air, il faut 20 jours dans le vide humide pour que le virus rabique soit détruit à la même température de 35°.

D'autres expériences montrent en outre que l'action combinée du vide et de la sécheresse détruit la virulence en 18 jours à froid, en 8 jours à 23°, en 48 heures à 35°. Quand on utilise une race de petits

lapins, les moelles sont sèches plus tôt et perdent plus vite leur virulence. Pour Gamaléia, les moelles exposées à 23° ne sont plus virulentes après 5-6 jours; celles du quatrième jour donnent, par trépanation, la rage en 15 jours. Au contraire, exposées à 21°, les moelles du quatrième jour donnent la rage en 10, celles du cinquième en 15 jours. Malgré l'action indéniable de la température de 21-23°, c'est surtout à l'air sec qu'est due la perte de la virulence des moelles rabiques. Ainsi, dans une autre série de recherches, E. Viala constate que le virus a conservé son activité même après 33 jours dans le vide à 23°. Dans l'hydrogène, dans l'acide carbonique, il reste actif 28-30 jours.

Malgré la dessiccation, la virulence peut se conserver, pourvu que la substance nerveuse soit desséchée *très rapidement*.

Vansteenberghe (893) dessèche très vite, non plus en présence de l'air, mais dans le vide sulfurique, une bouillie de cerveau rabique *étalée en couche très mince*, et il constate que, dans ces conditions, le produit obtenu a gardé sa virulence, qu'il est capable de donner la rage aux lapins dans le même délai que le cerveau frais.

Il faut opérer la dessiccation très rapidement, en vingt-quatre heures, et à l'*obscurité*.

Le cerveau rabique sec ainsi préparé ne s'atténue plus par un séjour prolongé à l'étuve à 23° dans un appareil à dessiccation analogue à celui que l'on emploie pour les moelles. Vansteenberghe a pu conserver pendant des mois entiers, sur de la potasse caustique ou du chlorure de calcium, du cerveau rabique desséché, étalé en couche mince à l'air ou dans le vide. Gardé à

l'obscurité en tubes scellés ou bouchés au coton, sans précautions spéciales, le cerveau rabique sec peut donc conserver sa virulence primitive pendant de longs mois, au moins neuf, au bout desquels cette poudre donnait encore la rage aux animaux en sept jours.

Nous avons repris cette expérience. Une première fois nous n'avons rien obtenu, probablement parce que le cerveau avait été desséché en couche trop épaisse. Dans une deuxième expérience, nous avons mis sous la cloche de la machine pneumatique un verre de montre contenant une épaisseur très mince de bouillie de bulbe rabique. Après quarante-huit heures de séjour dans le vide sulfurique et à l'abri de la lumière, deux cobayes ont été inoculés dans le cerveau avec une émulsion de la poudre ainsi obtenue. Ils ont pris la rage chacun après une incubation de sept jours.

Au contact de l'air et de la lumière, il en va tout autrement, et dans ces conditions, si la dessiccation agit sur des couches minces de substance virulente, elle peut détruire le virus très rapidement. Ainsi Galtier, après avoir exposé à l'air du papier à filtrer imprégné de pulpe nerveuse, a constaté la destruction du virus en quatre jours.

Soumis à l'action de l'oxygène de l'air humide, le cerveau rabique perd sa virulence en dix jours, tandis que la dessiccation intervenant la lui fait perdre en six. Högyès fait passer un courant d'air continu à travers une émulsion cérébrale virulente et voit qu'elle devient inactive assez rapidement.

Ainsi, la méthode, si remarquable comme nous le verrons, d'atténuation des moelles virulentes repose sur la triple action s'exerçant à l'abri de la lumière, de la

température de 23°, de l'air et de la dessiccation par la potasse.

Le virus fixe, soumis aux influences complexes résultant de cette triple action, ne se transforme pas en un virus *atténué* au sens propre de ce mot, puisque les propriétés qu'il a acquises ne sont pas fixées définitivement, mais passagères.

Exposons un bulbe rabique contenant le virus fixe, c'est-à-dire celui qui donne la rage en sept jours au lapin, à une atmosphère sèche de 23° pendant quatre jours, puis inoculons ce bulbe dans le cerveau. L'animal prendra la maladie après une incubation d'environ quinze jours. Or, si l'on vient à injecter un nouveau lapin avec le bulbe de celui-ci, dont l'incubation a été retardée de huit jours, on retombe constamment et immédiatement sur une incubation de sept jours.

« La règle est absolue, dit Pasteur... Nous n'aurions donc pas affaire à des virus faibles et à des virus de plus en plus forts. La virulence serait toujours la même; elle obéirait seulement à la loi de durée variable de l'incubation par des quantités de plus en plus petites et d'un virus qui ne changerait pas. »

Les transformations qui s'opèrent dans les moelles virulentes soumises à la dessiccation rappellent ce qui se passe pour la bactéridie charbonneuse transformée en un vaccin à 55°, et dont une simple culture suffit pour lui faire reprendre sa virulence première. Dans l'un comme dans l'autre cas, il y aurait simplement diminution dans le nombre des microbes.

5. **Action de la lumière.** — Les moelles rabiques soumises à la dessiccation sont conservées

dans un étuve à 23° et *obscure*. En effet, la lumière agit puissamment sur le virus rabique : une exposition de quarante heures à la lumière solaire suffit pour le détruire (Celli), même si le thermomètre ne dépasse pas 30°.

6. **Action des rayons Röntgen.** — D'après Högyès, Frantzius, l'action des rayons X est nulle sur le virus des rues. Calabrese (162) a repris cette question en faisant agir les rayons d'un tube assez puissant sur des morceaux de substance nerveuse ou sur des émulsions de cette même substance extraite d'animaux infectés par le virus des rues ou par le virus fixe. Le résultat des expériences est que les lapins, inoculés avec le virus soumis aux rayons, deviennent malades en même temps que les témoins inoculés avec du virus non traité et meurent seulement avec un léger retard de deux jours pour le virus des rues, de un jour pour le virus fixe, retards sans aucune signification par conséquent.

Reprenant ensuite les expériences de Ceni sur l'action directe des rayons Röntgen chez les animaux inoculés avec le virus rabique, Calabrese confirme les résultats de cet auteur, en constatant avec lui que la mort des lapins traités peut se trouver retardée de vingt-quatre heures, résultat encore sans importance, malgré la durée de la röntgénisation, qui avait consisté en huit séances, de deux heures chacune.

7. **Action du radium.** — En 1905, Tizzoni avait annoncé que les rayons du radium exerçaient, *in vitro*, une influence destructive sur le virus rabique; en

outre, des lapins traités par ces rayons au cours de l'incubation de la rage ne prenaient pas la maladie; enfin celle-ci était susceptible de guérir sous les mêmes influences.

A la suite de plusieurs notes préliminaires sur cette question, Tizzoni et Bongiovanni (862) firent paraître un travail sur la guérison de la rage par les rayons du radium, et sur le mode d'action de ces rayons.

Les auteurs y considéraient comme acquises des conclusions quelque peu surprenantes et qui paraissaient avoir besoin d'une confirmation.

Entre beaucoup d'objections qu'on pouvait faire à leurs premiers travaux, les auteurs en soulevaient une. Comment l'œil, sur lequel étaient appliqués les rayons, n'était-il pas endommagé par ces radiations auxquelles la peau est d'une si grande sensibilité? La raison en serait dans le mode d'emploi du radium en tube de verre scellé, ou en capsule métallique à paroi de mica, mode d'emploi qui exclut l'intervention de l'*émanation*. Mais précisément, l'émanation n'est nullement indispensable pour obtenir des lésions de la peau, et, d'autre part, Birch-Hirschfeld a obtenu, par le même procédé d'application du radium, des lésions graves de la cornée et une dégénérescence de la rétine qu'il a fort soigneusement étudiées.

Quoi qu'il en soit, les auteurs ont entrepris de rechercher quels sont, parmi les rayons du radium, ceux qui interviennent pour la destruction du virus rabique. Dans une première série d'expériences, ils absorbent les rayons α à l'aide d'un écran métallique convenable; dans une autre série, ils détournent à la fois les rayons α et β au moyen d'un champ magné-

tique. Bien qu'il soit difficile d'exclure absolument telle ou telle espèce de rayons, les auteurs n'hésitent pas à penser que, dans la destruction du virus, le rôle des rayons γ est nul, celui des rayons α nul ou faible, celui des rayons β prédominant.

Revenant aux conditions dans lesquelles peut être obtenue la guérison de la rage confirmée, Tizzoni et Bongiovanni affirment qu'en employant un virus fixe qui tuait sans exception dans les six jours suivant l'inoculation, ils pouvaient sauver les animaux en commençant le traitement même après cinq jours, alors qu'on constatait chez les lapins une perte de poids considérable (de 1/3), de la paralysie du train postérieur, et une forte élévation thermique (40°4). Le traitement serait encore efficace alors que l'inoculation expérimentale montre chez les témoins le bulbe déjà atteint par le virus.

Comme l'application d'un échantillon de 100000 unités pendant huit heures avait sauvé le lapin après trois jours et demi de maladie, les auteurs comptaient appliquer le même traitement à l'homme avec un échantillon de 5000000 d'unités.

Toutefois, en présence des expériences contradictoires de Rehns, qui n'avait pu détruire le virus rabique qu'au moyen de l'*émanation* du radium, et de celles de Tizzoni et Bongiovanni, qui, à l'aide des seuls *rayons*, étaient arrivés, à leur gré, à détruire ou à atténuer le même virus *in vitro* et même dans l'organisme des animaux infectés, Calabrese (163) a cherché à décider par de nouvelles expériences l'action exercée par les rayons sur le virus fixe et sur le virus des rues. Les trois échantillons de radium dont il s'est servi avaient des activités mesurées

respectivement par 10 000, 100 000 et 1 000 000 d'unités. Dans tous les cas, les rayons ont été inactifs sur le virus *in vitro*.

Quant à leur influence sur l'animal infecté, les échantillons enfermés en tube scellé, appliqué directement sur l'œil de lapins inoculés soit dans le crâne, soit dans la chambre antérieure, n'ont jamais sauvé la vie à aucun animal, ni même amené de survie notable, si l'on excepte quelques cas d'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, mode d'injection qui, on le sait, donne souvent aux témoins des retards assez considérables dans l'incubation de la maladie. Il faut noter que les expositions ont toujours été prolongées avec les échantillons les plus puissants pendant douze heures chaque jour, trois jours consécutifs, ou huit heures pendant six jours de suite.

Ainsi les résultats obtenus par Calabrese sont tout à fait en désaccord avec ceux de Tizzoni.

De même, Ivo Novi (624) obtient les mêmes résultats négatifs que Calabrese, aussi bien *in vitro* que *in vivo*, en opérant dans les mêmes conditions, mais avec des échantillons de radium dont l'un était encore plus puissant (900 000 unités).

Au surplus, ces expériences contradictoires ont suscité plusieurs réponses de la part de Tizzoni, dont on peut suivre la polémique engagée sur cette question dans les *Annales* de l'Institut Pasteur 1905-1907.

Conclusions. — De tous ces faits, un seul, très important, est à retenir, à savoir l'action affaiblissante de la dessiccation sur le virus rabique contenu dans les

moelles; elle ne constitue pas un fait isolé, mais s'applique à beaucoup de bactéries.

Avant ses travaux sur la rage, Pasteur avait obtenu des cultures moins virulentes du charbon en utilisant l'action de la température sur la bactéridie : ainsi traitée, celle-ci ne produisait plus de spores. Mais, de même que le passage par l'organisme du lapin suffit pour restituer au virus rabique affaibli par la dessiccation toute son activité première, de même l'inoculation aux animaux transforme les bactéridies charbonneuses asporogènes en microbes très virulents, susceptibles de se reproduire de nouveau par sporulation. Qu'il s'agisse du bacille charbonneux ou bien du virus rabique, dans l'un comme dans l'autre cas les changements acquis dans leur virulence ne sont pas héréditairement transmissibles; l'espèce tend toujours à revenir à son état premier.

CHAPITRE VI

DILUTIONS DU VIRUS RABIQUE — SON PASSAGE A TRAVERS LES FILTRES

1. **Dilutions du virus rabique.** — Dans l'eau ordinaire, le virus rabique conserve toute son activité pendant trentre à quarante jours dans un endroit frais. L'eau physiologique, le bouillon, sont aussi d'excellents vecteurs du virus, et ces liquides servent couramment, dans les laboratoires, à préparer les émulsions des tronçons de moelles desséchées, de bulbe rabique, de cerveau. Toutefois le virus n'exige pas une dilution très grande pour devenir inactif. En 1888, Högyès a fait connaître ses recherches sur ce point particulier de l'étude expérimentale de la rage. Il pesait un poids de 1 gramme du bulbe d'un lapin ayant succombé à l'infection par le virus fixe, et, après l'avoir trituré soigneusement, préparait avec lui des dilutions dans 10, 100, 200, 250, 1000, 5000, 10000 parties d'eau salée à 7 p. 1000.

Les lapins inoculés dans le cerveau avec la dilution à 1 : 10000 ne prenaient jamais la rage; avec celle à 1 : 5000 quelques animaux succombaient, après une

incubation prolongée; les dilutions à 1 : 1000 et à 1 : 250 donnaient toujours la maladie après une incubation variable ; enfin celles à 1 : 200 et à 1 : 10 étaient aussi actives que du bulbe rabique pur émulsionné dans quelques gouttes d'eau seulement.

Ainsi que nous le verrons plus tard, cette technique des dilutions virulentes a donné entre les mains de Högyès, à Budapest, un procédé de vaccination antirabique très sûr et très efficace, en même temps que la démonstration de l'hypothèse de Pasteur sur l'atténuation des moelles virulentes sous l'action combinée de l'air sec et de la température de 23°.

Dans un cerveau enlevé à un animal rabique, la quantité de substance virulente va en diminuant de jour en jour, sous l'influence de la dessiccation. Si la matière cérébrale virulente, parvenue à un certain degré de dessiccation, donne à des animaux la rage avec le même retard qu'un virus rabique ayant subi une dilution déterminée, c'est que les deux substances virulentes, le cerveau desséché et la dilution cérébrale, contiennent l'un et l'autre la même quantité, diminuée, de microbes et de toxine rabiques.

Il est facile, en inoculant comparativement dans le cerveau de plusieurs lapins des dilutions différentes du virus et des moelles plus ou moins desséchées, depuis celle du quatorzième jusqu'à celle du premier jour, d'établir des rapprochements, sur lesquels Högyès a basé son nouveau procédé de vaccination antirabique.

Dans les deux cas, qu'il s'agisse de moelle desséchée ou de dilution de bulbe rabique, le virus ne s'est pas atténué : pas plus que la dessiccation, la dilution

poussée jusqu'à 1 : 1 000, par exemple, n'a rien changé à la propriété toxigène du microbe de la rage, et le cerveau d'un animal devenu malade avec une incubation prolongée redonnera toujours la rage après sept jours à un autre lapin, qu'il s'agisse de moelle desséchée ou bien d'une dilution.

Voici un exemple emprunté à Heller (412) :

Lapin A 1 500 gr. reçoit dans le cerveau 0.10 cc. d'une émulsion à 5 p. 100 = virus fixe, 5 parties; eau physiologique, 95 parties.

Lapin B 1 500 gr. reçoit dans le cerveau 0.10 cc. d'une dilution de l'émulsion précédente, soit une dilution à 1 : 1 000 parties d'eau physiologique.

Durée de l'incubation pour le lapin A : 7 jours.

Durée de l'incubation pour le lapin B : 20 jours.

Après leur mort, les lapins A et B servent à faire les passages suivants :

Lapin C reçoit dans le cerveau 0.10 cc. d'une émulsion à 5 p. 100 du bulbe de A.

Lapin D reçoit dans le cerveau 0.10 cc. d'une émulsion à 5 p. 100 du bulbe de B.

Les lapins C et D prennent la rage après une incubation de *sept* jours.

Voici, comparativement, l'expérience avec des moelles desséchées :

Lapin A reçoit dans le cerveau 0.10 cc. d'une émulsion à 5 p. 100 de moelle desséchée pendant trois jours.

Lapin B reçoit dans le cerveau 0.10 cc. d'une émulsion à 5 p. 100 de la même moelle desséchée pendant 6 jours.

Durée de l'incubation pour A : 10 jours.

Durée de l'incubation pour B : 35 jours.

Avec le bulbe de ces deux lapins, des passages sont faits dans le cerveau de deux autres animaux C et D, qui tous les deux prennent la rage après une incubation de *sept* jours.

Les microbes rabiques contenus dans la moelle du sixième jour n'avaient donc rien perdu de leur virulence; mais on peut supposer qu'ils étaient seulement moins nombreux.

On voit que les expériences de Högyès sur les dilutions du virus rabique et l'interprétation qu'il en a donnée concordent pleinement avec l'hypothèse émise par Pasteur dès 1885 : « Les retards dans les durées d'incubation de la rage communiquée jour par jour à des lapins, ainsi que je l'ai dit tout à l'heure, pour éprouver l'état de virulence de nos moelles desséchées au contact de l'air, sont un effet d'appauvrissement en quantité du virus rabique contenu dans ces moelles et non un effet de son appauvrissement en virulence. »

Quant à savoir si les moelles desséchées, devenues incapables de donner la rage par inoculation intracérébrale, contiennent encore des microbes rabiques, il est impossible de le démontrer en l'état actuel de nos connaissances. Mais nous pensons qu'après dix, douze, treize et quatorze jours de dessiccation, la totalité du virus n'a pas disparu de l'intérieur des tronçons de moelle. Si ceux-ci se montrent inoffensifs pour le cerveau du lapin, c'est que les microbes rabiques sont en trop petit nombre. De même, pour les dilutions à 1 : 10000 de Högyès, il nous paraît évident qu'elles contiennent encore des microbes spécifiques, trop peu nombreux toutefois pour infecter les animaux.

2. **Passage du virus rabique à travers les filtres.** — Démontrée en 1903 par Remlinger (722), la possibilité du virus de passer à travers certaines bougies est soumise aux conditions suivantes :

1° Il faut opérer sur un cerveau entier de lapin ayant succombé à l'inoculation du virus fixe; on triture l'organe dans un mortier, de façon à le convertir en une pulpe extrêmement fine, à laquelle on doit incorporer très lentement, goutte à goutte pour ainsi dire, de 300 à 400 gr. d'eau de conduite.

2° La filtration doit être rapide, extemporanée en quelque sorte, et faite sous pression à travers une bougie Berkefeld V, filtre siliceux en terre d'infusoires, et qui sera neuve, mesurant 5 cent. de long sur 2 cent. 1/2 de large. Elle aura été stérilisée à l'autoclave par un séjour de vingt minutes à 115°.

3° Le filtrat doit être inoculé sous la dure-mère des lapins, à raison de 0,50 ou même de 1 cc. par animal.

En opérant sur une dizaine d'animaux, Remlinger trouve qu'un tiers environ prend la rage après une incubation d'une douzaine de jours. Le contrôle de la bougie était ainsi fait : le filtrat avait été ensemencé à doses variables dans douze tubes de bouillon, dont six étaient exposés à l'étuve à 37°, et six autres à la température de la chambre. Par surcroît de précautions, l'émulsion à filtrer avait été additionnée chaque fois de quatre à cinq cultures de choléra des poules virulent, espèce microbienne très pathogène pour le lapin.

Si la proportion des passages du virus rabique à travers la bougie Berkefeld se rapproche le plus sou-

vent de 30 p. 100, il faut noter qu'il existe entre les bougies des variations de porosité assez considérables.

C'est ainsi que nous-même n'avons pu réaliser la filtration en nous plaçant dans les mêmes conditions que Remlinger. Dans trois séries d'expériences entreprises en 1904 avec trois échantillons de cette même bougie Berkefeld V, nous n'avons pas observé un seul cas de rage sur plus de vingt lapins inoculés chacun avec 1 cc. de filtrat. Il est possible que la fabrication des bougies ait été modifiée.

Dans un deuxième mémoire (723), Remlinger montre l'importance du colmatage des bougies dans la filtration du virus rabique. Il use au couteau les parois d'une Berkefeld V et force le filtrat rabique obtenu au moyen de cette bougie à passer à travers un filtre moins poreux, le W ; grâce à ce tour de main, le filtrat se montre encore virulent.

La filtration du virus rabique présente certaines applications d'ordre pratique, par exemple quand on veut savoir si un cerveau putréfié provient d'un animal mort de rage. En pareil cas, il est indiqué de filtrer avant d'inoculer.

De même on peut, au moyen des filtrats virulents, immuniser des animaux, soit par injection sous-cutanée, soit par l'inoculation intrajugulaire, cette fois sans danger.

Dans les filtrats rabiques virulents, le microscope ordinaire ne permet de déceler aucune forme microbienne analogue à celle qu'il montre dans le filtrat de la péripneumonie, par exemple.

On a, bien entendu, examiné le virus rabique aussi à l'ultramicroscope. Le nouveau condensateur, de la

maison Ch. Reichert (Vienne), permet, à l'aide d'une source de lumière électrique d'environ 5 à 10 ampères, de rendre perceptibles les particules ultramicroscopiques, non seulement dans les verres et dans les liquides colloïdes, mais encore dans le sang, les microbes et autres préparations colorées et non colorées.

La lumière à arc électrique est préférable. Cependant, à défaut, on peut aussi utiliser les lampes électriques simples dites « lampes de Nernst », ou bien les lampes à lumière oxydrique (à zircone). Tous les objectifs à sec, moyens et forts, se prêtent à l'observation, de préférence cependant ceux ayant une monture à correction.

Le liquide à examiner ne doit contenir aucune particule un peu grosse ; il est étalé entre lame et lamelle. Les émulsions sont faites de préférence dans l'eau physiologique.

Alors, au milieu d'une plage sombre, l'œil aperçoit, à côté de particules cellulaires volumineuses et fortement éclairées, des points nombreux, ultramicroscopiques, animés de mouvements.

Dans la syphilis, les spirochètes apparaissent particulièrement nets avec leur mobilité et leur forme caractéristiques.

Mais, examiné dans ces conditions et à l'ultramicroscope, le virus rabique, ayant passé ou non à travers les bougies poreuses, n'offre *aucune image* pouvant être rapportée à un agent animé.

CHAPITRE XII

ACTION DES AGENTS CHIMIQUES

Cette action n'est pas aussi simple à étudier qu'elle le paraît tout d'abord, puisque la seule voie d'introduction pour donner à coup sûr la rage est le cerveau, organe d'une sensibilité très grande pour la plupart des agents chimiques et des antiseptiques dont il s'agit précisément de déterminer le pouvoir.

Ainsi, dans les expériences de Celli, de Blasi et Russo Travali, ces auteurs mélangeaient à 1 cc. d'une émulsion de bulbe rabique 2 cc. du liquide antiseptique et pratiquaient l'inoculation du mélange dans la *cavité péritonéale* de cobayes et de lapins. A coup sûr, les animaux ne prenaient pas la rage; car, phénomène intéressant et mal connu encore, le virus rabique introduit dans le péritoine non seulement ne donne pas la rage, à moins de doses énormes, mais s'y trouve rapidement détruit.

Aussi ces expériences des savants italiens ont-elles été reprises, et cette fois les mélanges ont été inoculés dans le cerveau. Dans ces conditions, on a pu obtenir des résultats certains.

Nos propres recherches au sujet de l'action des agents chimiques sur le virus fixe ont porté sur la glycérine, l'alcool à 95°, le sublimé corrosif, l'acide phénique neigeux à 5 p. 100, la soude, le carbonate de soude, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique, la lécithine, la cholestérine, la papaïne, le bleu de méthylène.

La *glycérine* n'agit que très lentement sur un cerveau rabique, qui peut y conserver sa virulence pendant plusieurs semaines. Il est difficile de fixer la durée de cette conservation, qui est fonction de l'épaisseur de la substance nerveuse virulente, du degré marqué par la glycérine, de la température ambiante.

Ainsi, nous voyons que 1 gr. de bulbe virulent trituré et émulsionné dans 1,50 cc. de glycérine neutre à 30° ou même dans cette quantité de glycérine coupée de moitié son volume d'eau est complètement détruit après trois jours d'exposition en tube clos à 38°. Nous avons vu qu'à cette température le virus gardait sa force pendant plus de cinq jours.

Au contraire, un cerveau rabique plongé intact dans la glycérine conserve très longtemps sa virulence : même lorsque les couches superficielles l'ont complètement perdue, on trouve encore dans la profondeur de l'encéphale des parcelles actives, dans lesquelles le virus a été seulement affaibli. C'est là un procédé d'un usage courant pour le transport des moelles et des cerveaux rabiques : Roux a conservé intacte à la température de la chambre et pendant quatre semaines la virulence d'un bulbe d'animal mort de rage.

L'alcool à 95° a neutralisé en vingt-quatre heures son volume d'une émulsion centésimale de virus fixe filtrée

sur papier. Avant l'inoculation, le mélange avait été soumis à une évaporation partielle par la trompe à eau et les cobayes inoculés n'avaient eu qu'une excitation passagère.

Dans la seule expérience que nous ayons faite avec le *bichlorure de mercure*, nous avons fait agir vingt-quatre heures sa solution millésimale sur l'émulsion virulente centésimale : le cobaye inoculé dans le cerveau avec 0,10 cc. du mélange, ce qui représentait 0 gr. 00005 d'$HgCl^2$, est mort au douzième jour sans paralysie, et son cerveau n'a pas transmis la rage.

Un cobaye a reçu dans l'encéphale un mélange de vingt-quatre heures, à parties égales, d'une émulsion virulente centésimale et *d'acide phénique* neigeux à 5 p. 100, après évaporation partielle dans le vide. Le onzième jour après l'inoculation, l'animal a présenté un début de paralysie, qui, avec des hauts et des bas, a duré cinq jours pleins. A partir de ce moment, l'amélioration a persisté.

La *soude* détruit le virus fixe. La solution au millième étant assez bien supportée, on a préparé un mélange de une partie de l'émulsion virulente centésimale et de quatre parties de la solution sodique. Les cobayes inoculés dans l'encéphale avec ce mélange ont présenté une légère excitation, puis se sont remis définitivement.

Le *carbonate de soude* à 2 p. 100 s'est montré non moins actif sur le virus fixe après un contact de vingt-quatre heures.

L'acide chlorhydrique l'a détruit après trois heures dans l'expérience suivante. On fait un mélange à parties égales de virus fixe au centième filtré sur papier et d'acide chlorhydrique au millième. Après trois heures

de contact à la température de la chambre, on neutralise l'acide par la soude, à la phthaléine, et après deux heures on injecte comparativement le virus fixe acide et le mélange neutralisé à deux cobayes, qui ne présentent rien par la suite.

D'une émulsion à 1 : 25 de virus fixe, 0.25 cc. ont été complètement neutralisés par 25 gouttes *d'acide acétique*. La *cholestérine* et la *lécithine* se sont montrées sans action sur le virus.

La *papaïne* a donné les résultats suivants. Dans une première expérience, un lapin reçoit dans le cerveau un mélange de 10 gouttes d'émulsion centésimale virulente et de 3 gouttes d'une solution de papaïne (de Merck) à 5 p. 100; il prend la rage seulement au douzième jour. Une autre fois, deux cobayes sont inoculés avec 0,10 cc. d'un mélange ayant séjourné trente minutes à 37°.

Virus fixe à 1 p. 100.	1 cc.
Eau physiologique.	2 —
Papaïne à 5 p. 100.	II gouttes.

L'un des animaux prend la rage avec un retard de cinq jours, comme dans l'expérience précédente; l'autre n'a rien.

La papaïne paraît donc au moins affaiblir le virus rabique.

Le *bleu de méthylène*, qui se montre capable d'atténuer de nombreuses espèces bactériennes, n'a aucune action sur le virus fixe, comme le prouve l'expérience suivante. Un bulbe de lapin rabique, pesant 1 gr., est émulsionné dans une solution aqueuse centésimale de bleu de méthylène; filtration sur papier. Après vingt

quatre heures de séjour au frais, on inocule 0,20 cc. du mélange dans le cerveau d'un lapin, qui prend la rage au neuvième jour, c'est-à-dire sans retard[1].

Destruction du virus rabique au contact des humeurs de l'organisme. — Nous avons déjà vu, à propos de l'infection rabique chez les grenouilles, le pouvoir atténuant ou même destructeur dont jouissent les humeurs de ce batracien. Chez les mammifères, un fait analogue a été observé par les auteurs qui ont voulu suivre ce que devient le virus rabique dans la cavité péritonéale.

Remlinger (745) déclare que les tentatives pour cultiver le virus rabique en sac de collodion dans le péritoine du chien ou du lapin sont vouées à un échec certain, puisque non seulement des émulsions épaisses de substance nerveuse, mais des cerveaux entiers, perdent rapidement dans le péritoine tout pouvoir pathogène. Déjà, au bout d'une heure, l'atténuation du virus est sensible ; après six heures, la moitié des animaux inoculés par trépanation demeurent indemnes. La perte de la virulence est absolue après douze heures.

Un tel résultat cadre mal, dit l'auteur, avec la résistance considérable du virus rabique aux divers agents d'atténuation. Il ne peut s'expliquer ni par l'action de la température, ni par celle de la phagocytose, et on doit incriminer un pouvoir rabicide spécial et

[1] Claudio Fermi (de Sassari) possède un virus fixe donnant aux souris la rage dans 100 p. 100 des cas après *injection sous-cutanée*. Il a donc pu étudier systématiquement l'action sur ce virus de nombreux agents chimiques qui ne se prêtaient pas à l'inoculation intracérébrale. (*L'azione di vari agenti chimici sul virus rabido*. Chez Carlo Tessitori, Scansano, 1906.)

singulièrement énergique du liquide péritonéal *in vivo*.

Au cours de nos recherches, nous avons constaté plusieurs faits semblables à ceux que rappelle Remlinger, bien qu'ils en diffèrent quelque peu.

On inocule dans le péritoine d'un cobaye 3 cc. d'une émulsion décimale de virus fixe, passée à travers un linge. Le lendemain on lave la cavité péritonéale avec 10 cc. d'eau physiologique, on sacrifie l'animal et on prélève l'exsudat, qui est additionné de son volume d'eau salée, puis centrifugé. Le culot, inoculé à la dose de 0,10 cc. dans le cerveau d'un cobaye, lui donne la rage dans les délais normaux. Donc, après vingt-quatre heures de séjour dans le péritoine, le virus fixe n'était pas détruit. Dans une autre expérience où deux cobayes avaient reçu chacun 9 gr. de cerveau rabique dans le péritoine, l'exsudat se montra virulent encore quarante-huit heures plus tard.

Mais la même quantité de virus ayant été injectée dans la cavité péritonéale d'un autre cobaye, l'exsudat retiré au bout de *trois jours* et centrifugé comme dans l'expérience précédente s'est montré dépourvu de toute virulence. Dans nos recherches, celle-ci s'est donc conservée intacte pendant quarante-huit heures dans la cavité péritonéale.

L'action du *suc gastrique* a été étudiée par divers expérimentateurs, qui ont constaté que ce liquide atténuait ou même détruisait le virus rabique. Déjà, à la fin du XVIIIe siècle, Percival, s'appuyant sur une croyance populaire, recommandait l'emploi du suc gastrique des carnivores comme traitement des morsures faites par des chiens enragés. Au début du XIXe siècle, Zinke, Eusebio Volli n'hésitaient pas à préconiser

contre la rage des injections préventives avec du virus rabique affaibli par l'action du suc stomacal.

En 1892, Centanni a repris la méthode italienne : il a soumis un cerveau contenant le virus fixe à une digestion artificielle à la température de 37° et a constaté qu'après douze heures la virulence était seulement atténuée, les animaux prenant la rage au bout de six semaines ; une digestion de vingt heures assurait la destruction totale du virus.

On pouvait donc à volonté préparer des virus plus ou moins atténués, et il s'agissait bien, en l'espèce, d'une vraie atténuation, puisque les animaux inoculés en série présentaient toujours la même incubation prolongée.

Babes et Talasescu ont repris ces recherches en utilisant le suc gastrique d'un chien à fistule stomacale. Ils mélangent 1 gr. de moelle rabique avec 20 cc. de suc gastrique ; après quatre à cinq heures de séjour à l'étuve à 20°, le virus aurait perdu tout pouvoir pathogène.

Vallée (886), Lesieur (504) ont étudié l'action exercée sur le virus rabique par la *bile* d'animaux normaux et enragés.

Franzius avait pensé que la bile des animaux rabiques était capable de neutraliser le virus ; pour cet auteur, il s'agissait d'un véritable pouvoir antimicrobien acquis, puisque la bile des animaux sains, mélangée au virus et inoculée dans les même conditions, n'entrave nullement l'évolution de la rage.

Vallée, reprenant les expériences de Franzius, arrive à des conclusions tout à fait opposées. D'après lui, la bile des lapins morts de rage ne renferme pas d'anti-

toxine rabique, mais elle joue à l'égard du virus rabique le rôle d'un antiseptique énergique, puisqu'il suffit de son contact pendant quelques instants avec un volume égal de bile pour détruire la virulence d'une dilution bulbaire. Une émulsion de cerveau rabique dans de la bile d'animal enragé ne tue pas les animaux, non plus que dans celle d'un lapin normal ; mais il est impossible de donner la moindre immunité avec la bile. Salomoni est arrivé à des conclusions analogues.

Lesieur opère avec un mélange de virus rabique fixe et de bile d'animaux divers, normaux et rabiques (mouton, homme, chien), ou bien de sels biliaires (glycocholate et taurocholate). L'inoculation était faite dans l'œil du lapin, en raison de la grande toxicité de la bile quand elle est introduite dans les centres nerveux.

L'auteur a vu ainsi, comme Vallée, que la bile, même celle d'animaux normaux, neutralise *in vitro* le virus rabique, et qu'il en est de même des sels biliaires en solutions de concentration semblable à celle de la bile. Les animaux qui ont résisté n'ont acquis aucune immunité.

Application des données précédentes à la destruction du virus rabique sur les parties infectées. — La longue durée de l'incubation dans la rage a depuis longtemps fait songer à la possibilité de détruire sur place le virus rabique. On supposait qu'il devait rester vivant dans la morsure, où on pourrait l'atteindre et le détruire avant qu'il n'ait infecté le blessé. De là l'emploi des lavages à l'eau chaude, des agents destructeurs, le feu, le fer rouge, des caustiques chimiques.

Expérimentalement, pourrait-on se faire une idée précise de la valeur de ces différents procédés, si souvent et si généreusement employés?

Helman inocule du virus rabique dans la queue chez des chiens et des lapins, puis il fait la section de cet appendice. Il trouve ainsi qu'à la condition de pratiquer cette opération sanglante dans les douze heures qui suivent l'injection, on peut préserver les animaux contre l'infection rabique, preuve que le virus a séjourné au moins ce temps-là au lieu de l'inoculation.

Bombici et Calabrese opèrent différemment : ils injectent le virus rabique dans la chambre antérieure de l'œil chez des lapins, puis pratiquent l'extirpation du globe oculaire. Les animaux survivent si elle a été faite dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection virulente; après vingt-quatre et trente-six heures, une partie seulement des animaux échappe à l'infection; la trente-sixième heure passée, ils succombent tous à la rage.

Le virus resterait donc au moins un jour et demi au point où il a été déposé. Mais les recherches de Pasteur, Galtier, Babes, ont montré qu'il pouvait cultiver avec plus de rapidité que ces expériences ne semblent l'indiquer.

Pasteur résèque l'oreille chez le lapin, après avoir piqué la pointe avec du virus fixe; il trouve que s'il attend au delà de quinze minutes pour pratiquer l'ablation de l'oreille, il voit la plupart des lapins succomber à la rage.

Galtier opère sur des chiens, qu'il peut encore protéger contre la maladie trente minutes et même deux heures après l'infection.

Babes procède autrement : il fait à dix chiens et à quinze lapins des blessures graves de la face, qu'il souille ensuite avec du virus fixe. Chez huit chiens et chez treize lapins, il pratique alors des cautérisations profondes au thermocautère, à des temps variables. Les quatre témoins succombent à la rage entre le quatorzième et le vingt et unième jour. Des chiens cautérisés, trois seulement restent en vie, ceux qui l'avaient été dix-sept, vingt-cinq minutes et vingt-quatre heures après l'infection; des lapins, quatre échappent à la rage, ceux traités par le fer rouge, cinq, dix et vingt minutes après l'infection. Les autres animaux succombèrent à la maladie; leurs blessures avaient été cautérisées entre dix minutes et vingt-quatre heures après avoir été souillées par le virus rabique.

De ces expériences on ne saurait donc rien conclure touchant l'efficacité des *cautérisations*, puisqu'on voit des animaux prendre la rage malgré la précocité (cinq minutes) du traitement et d'autres résister bien qu'il ait été appliqué seulement à la vingt-quatrième heure.

Trop de facteurs interviennent dans la gravité d'une plaie souillée par le virus rabique, ainsi que dans la dissémination de celui-ci, pour qu'il soit possible d'établir aucune règle dans le traitement de semblables blessures.

Est-ce à dire qu'il soit inutile? Nous ne le pensons pas; s'il est des cas de morsure, malheureusement trop fréquents, où le virus, au lieu de cultiver lentement le long des filets nerveux, parvient rapidement aux centres, peut-être par les voies lymphatique ou sanguine, il faut, pratiquement, compter aussi avec les blessures dans lesquelles s'attarde le virus rabique, que

des cautérisations pourront atteindre avant qu'il n'ait commencé sa culture le long des nerfs.

Nous ne passerons pas en revue les nombreux composés *chimiques* employés journellement dans le traitement préventif des morsures. La plupart du temps, c'est l'empirisme plutôt que des recherches expérimentales qui président au choix de ces substances. Parmi les plus employées, citons l'ammoniaque, le nitrate d'argent, l'eau-de-vie et l'alcool camphrés, la teinture d'iode, l'eau salée, l'eau blanche, le vin aromatique, l'eau phéniquée, la teinture d'arnica, les acides forts, l'eau sédative, le beurre d'antimoine.

Nous avons indiqué comment les recherches *in vitro* s'accordent assez bien pour montrer l'action de certaines substances sur le virus rabique. On ne saurait, bien entendu, en admettant qu'on puisse l'atteindre au siège même de la morsure, conclure à sa destruction possible par ces mêmes substances chimiques. Si les moyens de résistance naturelle mis en œuvre par l'organisme ne suffisent pas pour prévenir la prolifération du virus, ce ne sont pas vraisemblablement les cautérisations qui pourront entraver sa marche. Pour ces multiples raisons, il faut donc envisager la possibilité d'un autre traitement, celui-ci *spécifique* ; nous voulons parler de la vaccination préventive contre la rage.

CHAPITRE XIII

LA VACCINATION CONTRE LA RAGE

PASSAGES PAR L'ORGANISME DU SINGE — PROCÉDÉ DES MOELLES DESSÉCHÉES — DES DILUTIONS VIRULENTES — INJECTIONS DE VIRUS PUR SOUS LA PEAU ET VACCINATION — ESSAIS D'IMMUNISATION PAR LA SUBSTANCE CÉRÉBRALE NORMALE

Il a été dit souvent que, par un admirable tour de force, Pasteur avait découvert la vaccination contre la rage sans avoir vu le microbe de cette maladie, sans avoir pu le cultiver. Aujourd'hui encore, nous n'avons à notre disposition, pour l'entretenir dans les laboratoires, que certains tissus virulents des animaux rabiques : mais nous possédons, pour vacciner contre la rage, une méthode comparable par ses résultats à la vaccination jennérienne, dont nous ignorons également la nature du virus.

1. **Passages par l'organisme du singe.** — C'est en 1884, dans la séance du 24 février, que Pasteur annonça à l'Académie des sciences être parvenu à rendre des chiens réfractaires à la rage, pour tous les

modes d'inoculation, en leur injectant des virus d'activité différente. Il s'agissait de l'atténuation, par l'organisme du singe, du virus des rues; les inoculations successives de virus d'activité croissante donnaient au chien l'immunité contre l'injection intracérébrale du virus le plus actif.

« Le 6 décembre 1883, rapporte Pasteur au Congrès de Copenhague, le bulbe d'un chien rabique, dont la rage avait été déterminée par le virus d'un enfant mort de rage, est inoculé à un singe par trépanation. Celui-ci est pris de rage onze jours après; de ce premier singe on passe à un second, qui est encore pris de rage en onze jours. Chez un troisième, la rage ne se déclare qu'après vingt-trois jours, etc. Le bulbe de chacun des singes fut inoculé par trépanation, chaque fois à deux lapins. Or les lapins inoculés du premier singe furent pris de rage entre treize et seize jours; ceux du deuxième, entre quatorze et vingt jours; ceux du troisième, entre vingt-six et trente jours; ceux du quatrième, tous deux après vingt-huit jours; ceux du cinquième, après vingt-sept jours; ceux du sixième, après trente jours.

« On ne peut douter dès lors que, par le passage de singe à singe et des divers singes au lapin, la virulence diminue pour ces derniers; elle diminue également pour les chiens. Le chien inoculé par le bulbe du cinquième singe n'a pas eu une durée d'incubation moindre de cinquante-huit jours, quoique l'inoculation ait eu lieu par la méthode du trépan.

« D'autres observations de même nature, faites sur des séries de singes, ont conduit à des résultats de même ordre. Nous sommes donc en possession d'une

méthode qui permet d'atténuer la virulence rabique. Des inoculations successives de singe à singe donnent des virus qui, reportés sur des lapins, leur communiquent la rage après des durées d'incubation dont la longueur augmente progressivement. Néanmoins, si l'on part de l'un quelconque de ces lapins pour inoculer successivement de nouveaux lapins, la rage de ceux-ci obéit à la loi d'augmentation de la virulence par passage de lapin à lapin.

« L'application de ces faits met entre nos mains une méthode de vaccination des chiens contre la rage. Comme point de départ, on prendra l'un des lapins inoculés avec le bulbe d'un singe de passage assez élevé pour que les inoculations hypodermiques ou intraveineuses du bulbe de ce lapin n'entraînent pas la mort. Les inoculations préventives suivantes ont lieu avec les bulbes des lapins, provenant par passages successifs du lapin qui sert d'origine. »

Se trouvait-on en présence d'un virus rabique vraiment atténué? Non ; car si le premier passage du singe au lapin provoquait chez ce dernier la rage après une longue incubation, cette atténuation faisait place peu à peu au retour à la virulence normale, au cours des passages de lapin à lapin : on ne pouvait donc *fixer* cette atténuation comme on avait fixé l'exaltation du virus rabique.

Mais on possédait une méthode préventive contre la rage, et les faits qui en témoignaient furent soumis à une commission. Dans sa deuxième séance, elle fit pratiquer l'inoculation par trépanation de six chiens rendus réfractaires par cette méthode. Le virus employé provenait du bulbe d'un chien à rage des

rues, mort la veille dans un accès de fureur. Le même jour, trois chiens témoins étaient soumis à la même épreuve intracérébrale.

Les expériences eurent un succès complet. Les trois chiens de contrôle succombèrent à la rage; les six chiens immunisés survécurent à l'épreuve de la trépanation.

Dans sa troisième séance, la commission se trouvait en présence de cinq chiens qu'on avait fait mordre par un chien enragé. On pratiqua la vaccination sur trois d'entre eux : un seul prit la rage avant que l'immunisation ne fût terminée; les deux autres demeurèrent bien portants, tandis que les témoins succombaient à la maladie après un temps variable.

Cette méthode de vaccination était inapplicable; il fallait trouver un procédé moins exigeant. C'est alors qu'en 1885, Pasteur fait connaître sa nouvelle méthode pour prévenir la rage après morsure.

2. **Méthode pastorienne. — Procédé des moelles desséchées.** — Le procédé en est bien connu dans ses grandes lignes. Les moelles virulentes soumises, dans l'obscurité, à la dessiccation par l'air desséché à une température de 23° diffèrent les unes des autres par la quantité de virus qu'elles contiennent. Tandis que les moins âgées, c'est-à-dire celles qui sont demeurées à l'air sec pendant deux, trois, quatre jours, renferment beaucoup de microbes rabiques et leur toxine, les plus anciennes, celles qui sont restées à l'étuve de dix à quatorze jours, ne contiennent que des traces du virus et ses poisons. En injectant d'abord ces moelles âgées à des animaux, on peut accoutumer

leur organisme à supporter des moelles de plus en plus virulentes, jusqu'au virus pur. A partir de ce moment, les animaux sont vaccinés, et leur immunisation peut être poussée assez loin pour qu'ils résistent à une épreuve intracérébrale faite avec le virus rabique le plus actif.

Entrons dans les détails de la méthode pastorienne.

On sait de quelle façon le virus fixe est entretenu par passages de lapin à lapin. Les animaux sont inoculés sous la dure-mère ou bien directement dans le cerveau. Aussitôt après la mort des lapins, on enlève avec grand soin la moelle épinière et l'encéphale. Cette moelle, extraite ainsi depuis la naissance de la queue de cheval jusqu'au bulbe, est coupée en trois parties, dont chacune est suspendue par un fil à la tubulure supérieure, fermée par un coton, d'un flacon de un litre de capacité. Celui-ci contient de la potasse sur laquelle se dessèche un courant d'air qui passe de la tubulure inférieure à la supérieure du flacon, en léchant ainsi la surface de la moelle.

Ces récipients avec leurs moelles sont placés sur les étagères d'une étuve obscure, réglée à 23°.

Dans ces conditions, nous avons vu que la virulence s'atténue peu à peu ; au bout de quatorze jours, on peut utiliser la moelle pour commencer les séances de vaccination, que l'on continuera par les moelles des treizième, douzième, onzième jours, jusqu'à la dernière, celle de un jour.

Les inoculations des animaux se font sous la peau, avec des émulsions de ces fragments de moelle, triturés et dilués dans l'eau physiologique ou dans du bouillon stérilisé.

La vaccination des chiens demande peu de temps, et l'on peut, par exemple, donner à l'animal la série des moelles atténuées en vingt-quatre heures, puis répéter de deux en deux heures le traitement une ou deux fois.

En mars 1884, Pasteur présenta dix-neuf chiens immunisés depuis un certain temps par le procédé des moelles desséchées devant une commission composée de Béclard, Paul Bert, Bouley, Villemin, Vulpian. Une deuxième série, composée de dix-neuf chiens témoins, fut soumise, comme celle des animaux vaccinés, à l'épreuve suivante : six chiens furent mordus par un animal enragé; huit furent inoculés dans les veines avec du virus des rues, cinq furent éprouvés dans le cerveau. Tous les traités résistèrent à ces épreuves; trois des six témoins mordus, cinq parmi les huit inoculés dans le sang, enfin la totalité des trépanés prirent la rage.

Plus tard, en présence de la même commission, Pasteur immunisa vingt chiens, qui furent ensuite éprouvés et résistèrent.

Ces expériences ont été répétées de divers côtés. A Vienne, Frisch obtient tout d'abord des résultats défavorables. Mais les recherches de Bardach, Gamaléia, ainsi que de très nombreuses vaccinations exécutées dans les laboratoires depuis cette époque, n'ont cessé de prouver que l'on peut aisément immuniser les mammifères, les chiens en particulier, en leur administrant la série des moelles atténuées. Toutefois il faut pousser l'immunisation pendant très longtemps pour voir les animaux résister à l'épreuve la plus sévère de toutes, la trépanation.

La longueur de l'incubation de la rage après morsure est un des faits les plus saillants dans l'histoire de cette maladie. Pasteur, immédiatement, avait pensé qu'une fois en possession d'un procédé de vaccination, on aurait le temps de l'appliquer expérimentalement aux chiens mordus et de leur conférer l'immunité avant que la rage ait éclaté. Si, dans son idée, les temps n'étaient pas venus de trouver une méthode simple[1] et applicable pour préserver de la rage le seul animal qui la perpétue ici-bas, il entrevoyait déjà la possibilité d'appliquer à l'homme son procédé de prévention de la rage après morsure.

On peut, en allant vite, empêcher la maladie d'éclater chez un chien qui vient d'être trépané : dans ce cas, la vaccination doit commencer peu de temps après l'inoculation intracérébrale, être continuée rapidement et d'une façon intensive.

Les expériences de Bardach portent sur quinze chiens soumis à une immunisation rapide et intense. Elles lui donnent une mortalité de 40 p. 100, ce qui prouve l'excellence de la méthode, puisque les chiens avaient d'abord subi l'épreuve de la trépanation.

Cependant, on s'expose souvent à des échecs, et les expériences de Frisch lui ont montré que la vaccination poussée trop rapidement pouvait elle-même faire éclater la rage chez le chien.

D'après Högyès, les résultats de Frisch seraient imputables à la race des lapins dont il s'était servi : ils étaient de taille beaucoup plus petite que ceux de

[1] Le nombre considérable des inoculations rend inutilisable le procédé des moelles pour une vaccination des chiens pratiquée en grand.

Paris; leur moelle desséchée contenait le virus réparti d'une façon inégale, ou bien perdait plus vite sa virulence, d'où l'impossibilité de doser et de graduer avec cette substance les injections vaccinales.

3. **Méthode des dilutions virulentes, de Högyès.** — Devant ces difficultés, tenant essentiellement à la race des lapins, Högyès eut l'idée d'essayer la vaccination des animaux au moyen de dilutions du virus fixe.

Nous avons vu en quoi consistent celles-ci. On pèse dans une balance de précision 1 gr. du bulbe d'un lapin tué par le virus fixe; on prépare une dilution dans la proportion de 1 p. 100 d'eau physiologique, et on se sert de cette dilution mère pour préparer celles à 1 : 10000, 1 : 8000, 1 : 5000, 1 : 2000, 1 : 1000, 1 : 500, 1 : 200. Les recherches sur ce mode de vaccination ont été des plus encourageantes. Ainsi, en 1886 et 1887, quarante chiens reçurent, en trois à neuf jours, environ 0.351 à 1.054 gr. de virus fixe sous forme de dilutions successives. Parmi ces vaccinés, vingt-cinq furent choisis, dont quatorze furent éprouvés sous la dure-mère, avec du virus des rues, et onze avec du virus fixe. Ils résistèrent tous à ce mode d'infection. Les quinze autres n'avaient reçu les injections préventives que pendant beaucoup moins de temps; ils ne résistèrent pas à l'épreuve intracérébrale par le virus fixe.

Pour Högyès, sa méthode comporte une précision que ne saurait jamais atteindre le procédé des moelles desséchées. De plus, elle est incomparablement plus simple. Enfin elle n'aurait jamais donné lieu à des

accidents; or on sait que la méthode pastorienne a pu, entre les mains de Frisch, provoquer la rage chez des animaux en cours de vaccination. Sur les soixante-dix chiens immunisés par son procédé, pas une seule fois Högyès n'a observé pareil échec.

Déjà Pasteur avait constaté les relations qui existent entre l'immunité du chien et la quantité de virus introduit sous la peau, en ce sens que plus il administrait de moelles virulentes en une seule fois, et plus il avait de chances de vacciner les animaux, procédé qui n'était pas sans danger, ainsi que nous l'avons vu à propos de la transmission expérimentale de la rage par la voie sous-cutanée. Au contraire, à la condition de commencer par les doses extrêmement minimes contenues dans la dilution à 1 : 10 000, on ne court jamais un tel risque (Högyès).

4. **Injections de virus pur sous la peau et vaccination.** — La question se pose même de savoir si les animaux qui ont résisté à l'injection d'une grande quantité de substance virulente sous la peau sont, de ce fait, immunisés, et dans quelle mesure ils le sont. Dans une expérience que rapporte Högyès, sept chiens reçoivent, dans le tissu cellulaire sous-cutané, chacun 0,50 gr. de virus fixe pur; l'un succombe à la rage au neuvième jour; les six autres sont soumis à l'épreuve subdurale avec un virus des rues : un seul prend la rage, les cinq autres se montrent réfractaires.

Nous avons fait de nombreuses recherches sur ce mode d'inoculation sous-cutanée. En voici quelques-unes.

Six cobayes reçoivent, sous la peau du ventre, chacun 10 cc. d'une émulsion de virus fixe à 1 : 10; ensuite ils sont éprouvés à des dates différentes par une inoculation intracérébrale du même virus, savoir aux troisième, cinquième, septième, douzième, quinzième et vingt et unième jours. Or, pas un seul de ces animaux n'a manqué de prendre la rage, et cela dans les délais normaux. Nous ferons remarquer que la quantité de virus fixe était considérable, 1 gr. pour chacun d'eux, et que pas un seul de ces cobayes ne semble avoir pris la rage du fait de l'injection sous-cutanée.

Dans une autre expérience que nous avons déjà relatée, sur six jeunes chiens qui avaient reçu sous la peau des doses variant entre 2 et 20 cc. de virus fixe à 1 : 10, trois, c'est-à-dire la moitié, avaient pris la rage après une incubation d'environ un mois, savoir ceux qui avaient reçu respectivement 2, 12 et 16 cc.

Les trois demeurés en bonne santé ont été éprouvés soixante-cinq jours plus tard par une injection de virus fixe dans l'œil; ils ont tous les trois résisté. Aussi, quarante-six jours après l'épreuve dans la chambre antérieure, ils ont subi la trépanation, qui les a trouvés également résistants. Donc, à en juger par ces deux séries d'expériences, il semble que l'injection sous-cutanée d'une quantité assez considérable de virus fixe produise des résultats variables : le cobaye apparaît comme beaucoup moins sensible que le chien à l'infection par la peau. En revanche, lorsque le chien a résisté à ce mode d'infection, il est vacciné.

L'inoculation de virus fixe dans le péritoine, chez le cobaye, donne sensiblement les mêmes résultats au point de vue immunité.

Il en est de même pour le lapin que pour le cobaye, ainsi que le prouve cette autre expérience.

Trois lapins sont injectés sous la peau du ventre avec les doses respectives de 1, 4, 8 cc. d'émulsion décimale de virus fixe ; quinze jours plus tard ils sont tous les trois éprouvés par l'inoculation intracérébrale de virus fixe, à laquelle ils succombent sans retard.

Quel que soit le mode de vaccination antirabique, qu'il s'agisse des moelles atténuées ou bien des dilutions de virus fixe, nous devons essayer de pénétrer le mécanisme de l'immunisation qui s'établit dans l'organisme des mammifères.

Pasteur supposait l'existence, à côté du virus rabique, d'une *substance vaccinale* susceptible d'une résistance supérieure à celle du microbe, et il recommandait, pour prouver en quelque sorte la présence de cette substance, d'essayer de vacciner des animaux en se servant exclusivement des moelles dépourvues de toute virulence. Lui-même avait pu conférer à des chiens et à des cobayes un état réfractaire en les traitant par des moelles avirulentes.

« Le succès de ce genre d'épreuves, disait Pasteur, doit consister dans l'usage de moelles desséchées à la température la plus voisine possible de celle qui supprime toute virulence dans le microbe rabique. Si des moelles mises dans l'air sec à 25° perdent leur virulence après quatre ou cinq jours, ce sont de telles moelles dont il faut se servir, et commencer même par celles dont l'exposition aura duré six à huit jours et plus. »

Bardach a repris l'expérience avec des moelles du

septième jour, dont il inoculait à trois reprises une certaine quantité sous la peau du chien : sur six animaux traités de la sorte, deux seulement résistèrent à l'épreuve intracérébrale par un virus des rues.

L'immunité peut donc se développer dans ces conditions ; mais elle paraît devoir échouer d'autant mieux que l'on utilise des moelles moins actives. Ce sont, en effet, les plus virulentes qui peuvent seules conférer une immunité solide, et d'après les expériences de Bardach, il semble que les chances de vacciner le chien par une seule injection augmentent avec la force du virus et la quantité de celui-ci ; avec le virus des rues, on aurait le plus souvent des mécomptes.

L'opinion de Gamaléia diffère peu sur cette question. Plus on injecte de grandes quantités de moelles atténuées et plus on a de chances de vacciner les animaux : 4 cm. de moelle délayée dans 10 cc. de liquide ont donné des résultats meilleurs que 2 cm. dans la même quantité d'eau. Quand on veut vacciner avec des moelles très peu virulentes, il en faut beaucoup plus que des autres. D'autre part, l'immunité conférée par les moelles fraîches employées *seules* est l'exception, tandis que l'explosion de la rage est presque la règle.

5. **Immunisation par la substance cérébrale normale.** — L'hypothèse émise par Pasteur sur la présence d'une substance vaccinale, contenue dans les moelles rabiques à côté du virus, a suscité plusieurs travaux.

Les expériences de Bardach, Gamaléia, montrent surtout que dans les moelles avirulentes il existe encore une quantité suffisante de toxine et de virus rabiques

pour provoquer chez les animaux une immunisation active. Mais on pouvait penser que la substance vaccinante, à laquelle Pasteur faisait allusion, était liée à la constitution de la matière nerveuse *normale* elle-même, non à la présence du virus rabique. C'est conformément à cette idée que Babès, Calabrese, Aujesky, ont essayé d'immuniser des animaux au moyen d'injections de substance cérébrale ou de *moelles normales*.

Babes (43) déclare avoir réussi à détruire *in vitro* le virus rabique en le mélangeant avec de la matière nerveuse d'animal neuf, et d'autre part être parvenu, au moyen d'inoculations de cette même substance, à protéger des animaux contre une infection intracérébrale avec une moelle virulente du deuxième jour, le virus des rues et le virus fixe ayant au contraire donné la rage aux animaux ainsi traités.

Calabrese (168) a essayé de répéter les expériences de Babes, mais n'a obtenu que des résultats négatifs. Il prétend même qu'en affaiblissant l'organisme, ces injections de substance nerveuse normale diminueraient la durée d'incubation de la rage. Par contre, Calabrese obtient des résultats encourageants en inoculant la substance cérébrale d'animaux *vaccinés* contre la rage. Högyès avait déjà constaté des propriétés antitoxiques assez actives dans le cerveau des animaux immunisés contre cette maladie.

Aujesky (24) développe ces recherches. Il sacrifie un chien immunisé par la méthode de Högyès ; environ 55 gr. de substance cérébrale sont émulsionnés dans 1 litre 50 d'eau physiologique. Trois chiens reçoivent, l'un 150 cc. de cette émulsion dans le péritoine, l'autre 10 cc. par la trachée, le troisième la même quantité

sous la peau ; on répète ces injections les deux jours suivants. Le premier meurt de péritonite, le deuxième de pleurésie, le troisième est infecté, après treize jours, par le virus des rues et prend la rage.

Dans une autre série, nous voyons deux chiens qui reçoivent dans le péritoine 25 gr. du cerveau d'un chien immunisé contre la rage. L'un meurt de péritonite, mais l'autre résiste à une épreuve intracérébrale avec du virus des rues ; son immunité est très durable, puisque neuf années plus tard, il résiste encore à une nouvelle épreuve, fait qui paraît tout à fait surprenant.

Il faut donc bien reconnaître que ces expériences ne sont pas très encourageantes. Comme Anjesky déclare lui-même plus loin n'avoir jamais pu immuniser les animaux en inoculant de la substance nerveuse normale, il semble qu'on puisse conclure que le principe vaccinal hypothétique de Pasteur ne soit pas le tissu nerveux lui-même.

CHAPITRE XIV

LA VACCINATION CONTRE LA RAGE

(*Suite*)

MÉCANISME DE LA VACCINATION — IMMUNISATION PAR LES SUBSTANCES SOLUBLES DU CERVEAU RABIQUE ET DU CERVEAU NORMAL — IMMUNISATION PAR LE VIRUS RABIQUE AVIAIRE — VACCINATION PAR LES INJECTIONS INTRAVEINEUSES DU VIRUS RABIQUE TECHNIQUE

1. **Immunisation par les substances solubles du cerveau rabique.** — Tout récemment, Heller a recherché si le suc cellulaire obtenu en soumettant des cerveaux rabiques à l'appareil Mac Fadyan jouit de certaines propriétés immunisantes. Nous avons déjà vu qu'en pareil cas le broyage dans cet appareil chargé d'air liquide pouvait amener la destruction du virus. Dans ses expériences (412), Heller soumettait à ce broyeur 1 gr. de virus fixe pendant trois heures environ. Comme il avait observé que les animaux inoculés avec le suc obtenu par ce broyage présentaient certains troubles d'intoxication, il procédait par inoculations sous-cutanées de doses croissantes ; après une dizaine de celles-ci, il éprouvait les animaux, des lapins, en leur

injectant *sous la peau* du virus des rues ou bien du virus fixe.

La résorption du suc cellulaire ainsi préparé se faisait aisément, sans donner de réaction, sauf parfois une infiltration légère.

Une première série n'avait donné que mécomptes, les animaux ayant succombé en majorité à une septicémie des lapins.

Dans la deuxième, composée de dix lapins, Heller pratique sur chacun d'eux cinq à sept inoculations de doses variables de moelle rabique soumise quelques heures à l'appareil de Mac Fadyan. Nous constatons, d'après le protocole des expériences, la mort par rage chez un seul lapin, et Heller espère par de nouvelles expériences obtenir l'immunité contre une épreuve plus sévère que l'*épreuve sous-cutanée*.

Les propriétés fixatrices de la substance cérébrale normale vis-à-vis de certains poisons bactériens, la toxine tétanique, celle du botulisme, nous ont fait supposer que, parmi les substances entrant dans la composition chimique des centres nerveux, la plupart, retenues fixées par les éléments cellulaires pendant leur vie, devaient conserver, après la mort, ces propriétés fixatrices. De même que la toxine tétanique mélangée à de la matière cérébrale se trouve suffisamment fixée sur elle pour ne pouvoir échapper à l'action phagocytaire qui s'exerce sur cette substance, de même on pouvait admettre que dans la matière nerveuse il existe un ou plusieurs éléments solubles doués d'un certain pouvoir immunisant contre la rage, mais qu'il faudrait, pour en démontrer la présence, se garder d'inoculer les éléments cellulaires, sous peine de pro-

voquer un processus phagocytaire ayant pour résultat l'englobement de ceux-ci et, par conséquent, la disparition du principe vaccinal lui-même.

Au cours d'expériences (546) faites dans le but de rechercher si le virus rabique passe à travers les bougies, nous avions inoculé, dans le cerveau et dans la veine de plusieurs lapins, une assez grande quantité d'un liquide obtenu par filtration, à travers une bougie Berkefeld W, d'une émulsion préparée à raison de 1 partie de bulbe rabique pour 50 parties d'eau ordinaire. Dans deux cas seulement, nous avions vu éclater, après quinze, vingt jours d'incubation, des troubles paralytiques chez les animaux inoculés, sans qu'il fût possible de réaliser de *passage* avec leur cerveau. Trois des lapins demeurés bien portants furent alors éprouvés par l'injection du virus fixe dans la chambre antérieure de l'œil : ils résistèrent, tandis qu'un nombre égal de témoins succombaient à la rage.

Depuis lors cette expérience a été souvent répétée. En voici un autre exemple.

On broie finement et on émulsionne dans 400 cc. d'eau ordinaire l'encéphale d'un lapin ayant succombé à l'action du virus fixe ; l'émulsion est passée à travers du papier, puis filtrée sur une bougie Berkefeld. Après trois heures, on recueille environ 25 cc. d'un liquide clair, légèrement coloré en jaune. Deux lapins en reçoivent chacun 10 cc. dans la veine de l'oreille ; puis, le surlendemain, ils sont éprouvés, ainsi que deux témoins, avec quelques gouttes, 0,10 cc. de virus fixe à 1 : 10 dans l'œil. Ces deux derniers prennent la rage aux treizième et quinzième jours ; les lapins traités demeurent bien portants.

Comment interpréter cette expérience?

On peut supposer qu'à travers la bougie Berkefeld des microbes rabiques ont filtré en quantité trop faible pour donner la rage, mais suffisante pour conférer à l'animal un certain degré d'immunité. Krasmitski serait parvenu à vacciner des lapins en leur injectant dans les veines une émulsion extrêmement diluée du virus de la rage, et, d'après cet auteur, les inoculations intraveineuses se montraient plus efficaces que les injections sous-cutanées.

Nos expériences évoquaient aussi le souvenir de la lettre où Pasteur se demandait si au microbe rabique ne serait pas associée une substance vaccinale.

Dans le même ordre d'idées, on ne pouvait s'empêcher de rapprocher ces faits de ceux, restés inédits, par lesquels Roux montrait que les dilutions d'un cerveau virulent, traité par l'éther, conféraient aux lapins l'immunité dans la moitié des cas. Or l'éther détruit complètement le virus rabique, si bien qu'en définitive cette expérience revenait à opérer avec de la substance nerveuse contenant seulement les corps microbiens et les poisons rabiques, au cas où l'éther serait sans action sur ceux-ci.

De même que dans nos recherches, les animaux se montraient fortement éprouvés par l'injection vaccinante; ils perdaient rapidement de leur poids, parfois même succombaient dans un état cachectique; en somme, tout donnait à penser que l'immunité était due à l'introduction, en faible quantité, dans l'organisme animal, de quelque produit toxique.

2. **Immunisation par les substances solubles du cerveau normal.** — Il faut d'abord se demander si les propriétés immunisantes des liquides en question sont nécessairement liées à la culture du microbe de la rage dans l'encéphale. Nous avons vu que les tentatives de vaccination contre cette maladie, au moyen de substance nerveuse normale, ont constamment échoué. Mais l'expérience montre qu'il en va tout autrement si, au lieu d'injecter les cellules elles-mêmes, on inocule le filtrat d'une émulsion cérébrale : en pareil cas, les animaux peuvent être immunisés.

L'encéphale, du poids de 10 gr., d'un lapin neuf, préalablement saigné, est broyé dans l'appareil Latapie, puis émulsionné dans 100 cc. d'eau ordinaire. La filtration du liquide, opérée à travers la bougie Chamberland F, donne, après quatorze heures, 30 cc. d'un liquide légèrement jaunâtre, dont trois lapins reçoivent chacun 4 cc. dans la veine; après quoi ils sont éprouvés dans l'œil, en même temps qu'un lot de témoins, avec une émulsion de bulbe virulent à 1 pour 4. Ceux-ci prennent la rage entre le dix-septième et le vingtième jour; les animaux traités résistent.

Ces essais ont donné d'autres résultats comparables, mais ils n'ont jamais permis de protéger les animaux contre l'épreuve intra-cérébrale.

Le liquide doit être injecté directement dans la *circulation;* son inoculation sous-cutanée nous a donné des résultats inconstants.

Cependant Remlinger, dans son premier mémoire sur la filtration, signale le cas d'un lapin auquel une inoculation sous-cutanée du filtrat de virus à travers une bougie Berkefeld V conféra une immunité solide.

L'injection de ces filtrats provoque chez les animaux une hyperleucocytose incontestable. Nous avons fait la numération des leucocytes comparativement chez les lapins qui avaient reçu dans la veine de l'oreille la même quantité, 20 cc., d'eau physiologique, de filtrat à 1 : 50 d'un encéphale de lapin neuf, et de filtrat, semblablement préparé, de cerveau rabique.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

ANIMAUX	LIQUIDES INJECTÉS	NOMBRE DE LEUCOCYTES			
		avant l'injection.	1 heure après.	24 heures après.	48 heures après.
Lapin 81. . .	Eau physiol.	4 000	4 600	12 000	9 000
— 82. . .	—	5 600	6 000	13 700	8 000
— 36. . .	Filtrat neuf	4 400	3 000	*26 000*	9 600
— 37. . .	Filtrat rabique	6 200	4 800	*22 000*	8 400
— 39. . .	—	6 700	7 000	*24 000*	10 000

Les lapins traités par ces filtrats présentent toujours un amaigrissement notable ; souvent on les voit succomber brusquement deux ou trois mois après l'épreuve virulente, sans qu'ils aient présenté de paralysie et sans que leur cerveau se montrât virulent.

C'est qu'en effet la matière cérébrale contient des composés toxiques énergiques. Précipités par les sels neutres, le sulfate d'ammoniaque en particulier, ils peuvent donner la mort aux animaux qui les reçoivent dans le cerveau. Inoculées dans les veines, ces substances dissoutes dans les filtrats de la matière nerveuse agissent en provoquant l'amaigrissement, la cachexie, et nous pensons que c'est à leur action qu'est due la

mort des moutons que l'on immunise pour préparer le sérum antirabique. Nous reviendrons plus tard sur cette question.

L'immunité que ces substances solubles peuvent donner aux animaux est-elle du même ordre que la vaccination par les moelles desséchées ou par les dilutions de virus fixe?

Nous ne le pensons pas. Si une substance soluble, telle que Pasteur l'imaginait, jouait un rôle prépondérant dans la vaccination antirabique, on ne comprendrait pas qu'étant plus rapidement diffusible, elle fût sans aucune action dans la rage déclarée.

De plus, étant donné que les composés solubles sont restés fixés aux éléments solides des moelles, leur action ne doit guère entrer en ligne de compte dans la vaccination pastorienne.

Celle-ci nous paraît comparable, dans son mécanisme général, à la vaccination anticharbonneuse. D'abord, nous ne pouvons supposer que des moelles inoffensives pour les animaux, comme celles des dixième, onzième, douzième, treizième, quatorzième jours, soient dépourvues de tout élément virulent. Mais les microbes s'y trouvent répartis en quantité trop faible pour donner la rage; d'autre part, il ne faut pas oublier que leur injection dans le cerveau a pour résultat de provoquer un processus phagocytaire d'autant plus intense, que des éléments cellulaires, plus ou moins desséchés, jouant, en l'espèce, le rôle de corps étrangers, se trouvent inoculés en grande quantité en même temps que les microbes et que les poisons qui s'y trouvent fixés.

Si l'on possédait un moyen de cultiver *in vitro* le

microbe rabique, on pourrait sans doute l'isoler des moelles des treizième et quatorzième jours. Un phénomène analogue se passe lorsqu'on inocule des dilutions très grandes du virus fixe, celles à 1 : 5000, 1 : 6000, 1 : 10 000. Il est impossible d'imaginer que ces dilutions ne renferment plus une certaine quantité, si minime soit-elle, des microorganismes spécifiques, et ce qui prouve bien qu'elles sont encore virulentes, c'est qu'au moyen de ces dilutions, certains expérimentateurs ont réussi à infecter des animaux. Mais, comparées aux émulsions préparées avec les moelles des treizième et quatorzième jours, ces dilutions ne renferment qu'un nombre incomparablement plus petit d'éléments cellulaires; les processus de défense qui succèdent à leur inoculation sont donc très restreints, sinon nuls, ce qui fait que des animaux ont pu être infectés par des dilutions aussi étendues.

Cette considération nous paraît encore plus importante, si l'on envisage les dilutions de virus *filtrées* à travers une bougie Berkefeld, qui ne contiennent plus trace d'éléments cellulaires, et elle explique pourquoi, malgré leur teneur beaucoup plus faible en microbes rabiques, ces filtrats inoculés en grande quantité dans le cerveau peuvent néanmoins donner la rage à un certain nombre d'animaux (Expériences de Remlinger).

Si nous admettons que les moelles desséchées par la méthode pastorienne renferment toujours du virus rabique en quantité variable, nous sommes conduits à reconnaître, avec Högyès, qu'entre son procédé de vaccination et celui de Pasteur, il n'existe en définitive aucune différence, sinon dans le mode de préparation.

Que l'on injecte sous la peau des animaux la série

des moelles atténuées en commençant par les moins chargées en virus, ou bien la série des dilutions, depuis les plus étendues jusqu'aux plus concentrées, dans les deux cas on aura peu à peu, et d'une façon progressive, habitué les cellules phagocytaires à digérer et à détruire des quantités de plus en plus considérables de microorganismes et de leurs toxines spécifiques.

Évidemment il existe plus d'une différence entre la vaccination antirabique et la vaccination anticharbonneuse ou la vaccination jennérienne. Tout d'abord, dans la rage, la *quantité* de virus-vaccin introduite dans l'organisme joue un rôle considérable ; dans les autres vaccinations, cette quantité n'a qu'une importance tout à fait secondaire.

La raison de cette différence nous paraît assez simple : en dehors des centres et des troncs nerveux, le virus rabique non seulement ne se multiplie pas, mais il perd rapidement sa virulence. Dans la cavité péritonéale, dans le tissu cellulaire sous-cutané, de grandes quantités de cerveau virulent peuvent être introduites souvent sans danger (Helman).

Pour vacciner un animal contre la rage, il faut donc suppléer, par la répétition des injections virulentes ou par la masse du virus, à cette impossibilité que présente le microbe rabique de proliférer au lieu même où il a été introduit, le tissu sous-cutané. Tandis que le vaccin charbonneux peut être injecté, en quantité très faible et en une seule fois, aux animaux chez lesquels il se multipliera rapidement, le virus rabique doit être administré d'une façon suivie, afin de saturer en quelque sorte l'organisme qu'il s'agit de vacciner.

De plus, si les autres vaccins connus donnent naissance à une petite maladie, à une *maladie vaccinale*, fièvre, engorgement ganglionnaire, les vaccinations antirabiques ne provoquent rien de semblable, la trace des piqûres elles-mêmes disparaissant le plus souvent entre deux inoculations.

Dans la vaccination antirabique, tout se passe comme si on introduisait dans l'organisme de la substance nerveuse chargée d'un virus inanimé, d'une toxine retenue par des éléments cellulaires.

Nous connaissons précisément un poison qui reste fixé aux cellules nerveuses au sein desquelles il a été incorporé. C'est la toxine tétanique, et on ne peut s'empêcher d'établir un rapprochement entre les injections vaccinales antirabiques et les phénomènes de fixation du poison du tétanos.

Or il ne nous paraît pas douteux que le microbe rabique sécrète, au sein des centres nerveux où il cultive, un ou plusieurs poisons, toxines ou endotoxines. Si jusqu'à ce jour les nombreuses tentatives pour l'isoler ont toujours échoué, nous trouvons, dans cet échec, au moins deux raisons. La première, c'est que le tissu nerveux contient lui aussi normalement des poisons dont nous avons démontré la présence; la deuxième, c'est qu'il est fort vraisemblable que la toxine rabique demeure énergiquement fixée aux éléments cellulaires du cerveau ou de la moelle épinière, et cela d'une façon qui rappelle les propriétés fixatrices bien connues des toxines du tétanos et du botulisme.

Si l'on essaye d'immuniser un animal en le traitant par des injections répétées de substance cérébrale de cobaye, sur laquelle on a fixé une dose de toxine téta-

nique capable d'être ainsi neutralisée, on échoue presque toujours ; du moins nous n'avons jamais réussi à donner par ce procédé l'immunité antitétanique aux animaux. Ils supportaient fort bien les premières inoculations de substance cérébrale mélangée à la toxine ; puis brusquement, après un certain nombre d'injections, ils prenaient le tétanos.

Il est supposable que la toxine s'était accumulée peu à peu et avait fini par provoquer l'intoxication spécifique.

Mais si, au lieu d'injecter de la toxine tétanique fixée ainsi artificiellement sur de la substance cérébrale, on inoculait à plusieurs reprises la moelle des mammifères ayant succombé au tétanos, on arriverait sans doute à conférer aux animaux un certain degré d'immunité.

Dans les vaccinations antirabiques, on peut supposer que les choses se passent d'une façon analogue. Les premières moelles, celles des quatorzième, treizième, douzième, onzième et dixième jours, qui contiennent une quantité très minime des microorganismes spécifiques, doivent renfermer, toutes choses égales d'ailleurs, autant de toxine rabique que les moelles les plus virulentes. En effet, il n'y a pas de raison, *à priori*, pour supposer que l'air sec, à 23°, ait une action destructive énergique sur un poison microbien.

Dès que ces moelles avirulentes, mais chargées des endotoxines et de la toxine rabiques, ont été introduites dans l'organisme, elles doivent provoquer, d'une part, l'apparition d'un pouvoir antitoxique dans les humeurs, d'autre part, surtout au fur et à mesure de l'administration des moelles de plus en plus virulentes, celle de propriétés antimicrobiennes.

Du premier, le pouvoir antitoxique, nous ne connaissons rien ou presque rien, puisque nous ne savons pas encore isoler la toxine rabique. Mais les recherches de plusieurs savants, en particulier de Kraus et Kreissl (477), ont montré que, d'une façon assez précoce, le sang pouvait acquérir des propriétés antirabiques à la suite de l'injection de la série des moelles atténuées.

En résumé, nous pensons que l'on peut se faire l'idée suivante du mécanisme des vaccinations antirabiques.

Du virus de la rage est introduit dans l'organisme : soit en raison de leur virulence affaiblie ou de leur extrême dilution, soit à cause du lieu d'inoculation, les microorganismes spécifiques se trouvent mis dans l'impossibilité d'exercer leurs propriétés pathogènes ; ils jouent seulement le rôle d'un *antigène* qui va provoquer l'apparition de propriétés antimicrobiennes et antitoxiques dans le sérum de l'organisme.

Celles-ci vont suffire pour protéger contre l'action du virus les cellules nerveuses, en attendant que ces éléments soient eux-mêmes immunisés.

En effet, il n'est pas douteux que, dans la rage, la *cellule sensible* puisse elle-même être vaccinée contre le virus. Non seulement il n'est pas rare d'observer des animaux qui résistent à l'épreuve de la trépanation, à la suite d'une vaccination antirabique prolongée, mais Pasteur a vu des chiens supporter, deux ans encore après l'immunisation, l'inoculation intracérébrale du virus rabique, ce qui ne semble pas pouvoir s'expliquer par l'activité spécifique du sérum de ces animaux.

Nous verrons plus tard que l'une des difficultés dans

la vaccination antirabique est précisément de hâter la destruction de la substance virulente inoculée, afin que le contenu des microorganismes de la rage, une fois mis en liberté, puisse impressionner et exciter les organes susceptibles de produire les anticorps spécifiques contre la maladie. Tel est, nous le verrons, un des avantages de l'emploi des mélanges virus-sérum.

Heller, qui a consacré à l'étude de cette question des vaccinations plusieurs pages de son travail sur l'immunisation antirabique au moyen d'une substance dépourvue de virulence, croit devoir distinguer, dans les centres nerveux des animaux rabiques, les éléments suivants : des microorganismes de la rage, les uns vivants, les autres morts, leurs produits de sécrétion, modifiés ou non par l'organisme, enfin des substances solubles liées à la constitution chimique du tissu nerveux.

Babes (37) s'est demandé si l'on pouvait utiliser l'action des produits toxiques microbiens dans la vaccination pastorienne. Avec son collaborateur Lepp, il a soumis des chiens à un traitement par des émulsions de cerveau virulent *chauffé* à 80°. Deux semaines environ après la fin de ce traitement hebdomadaire, les animaux ont succombé à un affaiblissement progressif. Mais, en donnant des doses moins élevées, les auteurs ont pu immuniser un autre chien contre l'épreuve intracérébrale pratiquée avec le virus des rues.

« Les expériences montrent qu'on peut vacciner avec des substances qui ne donnent pas la rage et qui ne sont pas toxiques à petite dose. Seulement, pour produire l'immunité avec ces substances, il faut souvent employer des doses dont l'usage n'est pas tout à fait inoffensif.

« La vaccination avec la substance atténuée par la chaleur donne des résultats peu constants. On peut vacciner avec des substances qui sont à la limite de leur action pathogène. Il est même possible qu'on puisse vacciner avec des substances qui ne renferment plus de virus vivant. Aussi ces substances, dont l'action vitale n'est pas prouvée, ont-elles une action vaccinale très peu stable, et il nous semble qu'il en faut toujours employer de grandes doses pour produire l'immunité contre l'inoculation intracranienne. »

3. **Immunisation par le virus rabique aviaire.** — Nous avons vu déjà que les oiseaux présentaient naturellement une certaine immunité contre la rage. Pour vaincre cet état réfractaire, nous ne connaissons pas encore de procédé absolument sûr. Les tentatives pour affaiblir la résistance de l'organisme, telles que les injections d'acide lactique, l'extirpation de la rate, le refroidissement des animaux, ne nous ont jamais permis d'assurer les passages d'un oiseau à l'autre.

La raison principale de cet échec est que le microbe rabique s'atténue dans l'encéphale des oiseaux, surtout des oiseaux adultes. Si les jeunes poussins sont beaucoup plus sensibles à l'action du virus, il est impossible néanmoins de réaliser avec eux plus de quelques passages.

Or ce virus aviaire jouit d'intéressantes propriétés. Transporté dans le cerveau d'un mammifère, il lui donne la rage après une incubation de plus en plus longue. Bientôt il se montre dépourvu de virulence pour le lapin et le cobaye, et nous avons observé trois

fois ce phénomène intéressant d'un virus aviaire du troisième passage, inoffensif en inoculation intracérébrale pour deux lapins et deux cobayes. Dans trois autres cas, les animaux n'avaient pris la rage qu'après une longue incubation de vingt à trente jours.

Inoculé dans le péritoine ou sous la peau, en quantité convenable, l'encéphale des oiseaux, morts de paralysies, est susceptible de *protéger les mammifères contre l'injection rabique intraoculaire.* Nous avons pu établir ce fait intéressant à l'aide de la substance cérébrale de dix poussins tués, sept par un virus de passage, trois par un virus des rues. Traités sous la peau par cette matière nerveuse, quinze lapins ont résisté à l'inoculation de bulbe rabique dans la chambre antérieure de l'œil. Malheureusement, du fait même de l'atténuation progressive du microbe de la rage chez les oiseaux, il nous a été impossible de réaliser des passages en série, ce qui paraît rendre inapplicable cette transformation en *vaccin* du virus rabique des mammifères (549).

4. **Immunisation par les injections intraveineuses de virus rabique.** — Chez le cheval, le bœuf, le mouton, cette inoculation confère une immunité assez solide pour que les animaux résistent à l'épreuve sévère de l'injection virulente dans la chambre antérieure de l'œil. La méthode ne donne pas des résultats constants chez le chien; en tout cas, il faut appliquer le traitement deux à trois jours après la morsure.

C'est Galtier (335) qui fit connaître ce procédé en 1881, dans une communication à l'Académie. Depuis

1879, il s'était livré à des essais de vaccination sur des moutons, auxquels il injectait dans la veine jugulaire de la salive d'animaux enragés; il réussissait à leur conférer par ce procédé, ainsi qu'à des chèvres, un état réfractaire contre une morsure infectante.

Lorsque Pasteur eut fait connaître le moyen de donner à coup sûr la rage aux animaux, il devint particulièrement intéressant de reprendre les expériences de Galtier.

Dans leurs travaux sur cette question, Roux et Nocard (615) constatent d'abord que l'injection de virus rabique pur, pratiquée dans les veines du mouton et de la chèvre, ne donne pas la rage à ces animaux, mais leur confère en effet, ainsi que Galtier l'avait observé, une immunité assez solide pour leur permettre de résister à l'épreuve intraoculaire.

Toutefois ce mode de vaccination ne réussit que chez ces deux espèces animales, et à la condition de ne pas dépasser des quantités assez faibles de virus; ainsi, dans un cas, une dose de 12 cc. d'émulsion virulente avait pu donner la rage.

Le virus des rues est préférable pour ces injections immunisantes; le virus fixe ne donne pas la rage, mais il ne confère pas toujours l'immunité.

Roux et Nocard ont pu, en employant ce procédé, prévenir l'éclosion de la rage quarante-huit heures après une injection virulente dans la chambre antérieure. Ils recommandent comme dose 2 cc., et de pratiquer l'inoculation intraveineuse deux heures après l'épreuve intra-oculaire; dans ce cas, l'expérience réussit, et les animaux sont préservés contre l'infection.

On pourrait, pensent-ils, utiliser ce mode d'immu-

nisation pour les bovidés, ainsi que pour les chevaux après la morsure. Il faudrait procéder par petites quantités injectées dans la veine et à plusieurs reprises.

Des expériences ultérieures ont, en effet, prouvé que le cheval pouvait être vacciné par une ou plusieurs injections intraveineuses. Chez le chien (776), ce procédé ne réussit qu'assez rarement, contrairement à ce qu'avait déclaré Protopopoff, qui employait dans ce but l'injection intrafémorale de virus de force graduée, de moelles des sixième, troisième et premier jours, et déclarait avoir obtenu, après une dernière inoculation intrajugulaire de virus fixe, une immunité solide contre l'épreuve intracérébrale.

Roux avait vu plus tard que les résultats n'étaient pas aussi certains après l'injection intraveineuse d'une grande quantité de moelles de virulence très faible, celles du huitième ou du onzième jour.

Pour expliquer ces faits, Helman invoque la structure différente des vaisseaux ; les capillaires, chez les herbivores, s'opposeraient au passage du virus rabique dans les centres nerveux, tandis qu'ils le faciliteraient chez les autres animaux.

Or, outre que l'histologie n'autorise nullement cette interprétation, nous rappellerons que l'injection du virus rabique, pratiquée chez les moutons, non plus dans la jugulaire, mais dans la carotide, peut être suivie de l'éclosion de la rage. Inoculée au contraire dans l'artère fémorale, l'émulsion rabique peut ne pas donner la rage à l'animal.

Lorsque l'émulsion virulente est lancée dans une veine, elle pénètre aussitôt dans le poumon, où elle

doit s'arrêter en grande partie. On sait qu'avant tout elle doit être fine, sous peine de provoquer la rage.

Remlinger (752) a eu l'occasion d'appliquer le procédé de vaccination par injections intraveineuses chez douze bœufs et dix buffles gravement mordus à la tête par un chien enragé. L'immunisation n'avait pu être commencée que cent vingt heures après l'accident, et la mortalité fut de 63 p. 100, assez semblable à celle donnée par Conte (62.50 p. 100) dans un travail d'ensemble sur cette question (198).

Les recherches expérimentales de Remlinger l'autorisent à conclure que, particulièrement en cas de retard dans la pratique de cette vaccination, les injections devront être répétées, les doses augmentées progressivement et établies en tenant compte de l'espèce, du poids de l'animal, du siège et de la gravité des morsures.

5. **Technique de l'inoculation vaccinale intraveineuse.** — On prépare, avec les précautions ordinaires de propreté, une émulsion de virus des rues, ou, à son défaut, de virus fixe ; on passe le liquide sur une toile de batiste très fine. Il est facile de faire pénétrer la canule de la seringue à travers la peau, dans la veine, si l'on a eu soin de faire gonfler celle-ci en la comprimant à la base du cou ; pour plus de sécurité, on peut se servir d'une canule double[1].

L'injection doit être poussée lentement. Les accidents d'essoufflement, de salivation, de frissons, que

[1] Afin de s'assurer que la canule est bien dans la veine, une bonne précaution consiste à aspirer un peu de sang avant de pousser l'injection.

Galtier avait signalés, ne se produisent que si la dose est très forte. Chez le chien 35 cc., chez le mouton 12, chez le lapin 6-10 cc., sont très bien supportés. Les accidents de Galtier sont dus à des embolies causées par des particules solides en suspension; ils ne sont pas attribuables au poison rabique, comme le prétendait ce savant. Roux et Nocard signalent à ce propos le cas d'un lapin qui, sans avoir présenté de malaise immédiat, prit la rage huit jours après avoir reçu dans le péritoine un cerveau entier de lapin rabique.

CHAPITRE XV

ACTION DU SERUM SANGUIN SUR LE VIRUS RABIQUE

SÉRUM DES ANIMAUX NON VACCINÉS — SÉRUM DES ANIMAUX VACCINÉS — PRÉPARATION DU SÉRUM — TITRAGE DU SÉRUM ANTIRABIQUE

Le sérum des animaux immunisés contre la rage neutralise le virus rabique *in vitro*. Ce fait intéressant, qui fut signalé par Babès dès 1891, c'est-à-dire à l'époque des premiers travaux de v. Behring sur la sérothérapie, avait été précédé (1889) d'essais thérapeutiques, entrepris avec le sérum d'animaux vaccinés.

Plus tard, la découverte retentissante des propriétés du sérum des animaux immunisés contre le tétanos devait susciter de nouveau l'étude du pouvoir préventif du sang au cours de la vaccination antirabique.

Les communications de v. Behring sur le pouvoir antitoxique des humeurs dans l'immunisation contre la toxine tétanique et plus tard contre le poison diphtérique avaient fait espérer que la plupart des maladies

infectieuses étaient justiciables d'un traitement séro-thérapique. On ne tarda pas à reconnaître que s'il est relativement simple, au moyen de poisons faciles à préparer, d'obtenir un sérum actif contre une maladie toxi-infectieuse telle que le tétanos et la diphtérie, la tâche devient moins aisée pour le choléra. les streptococcies, et en général pour toutes les scepticémies qui produisent dans l'organisme des toxines que nous ne savons encore obtenir en dehors de lui.

De la rage nous ignorons tout, et le microorganisme spécifique, et sa toxine. S'il ne semble pas douteux que les troubles nerveux de la maladie relèvent de l'action toxigène du virus sur l'encéphale et sur la moelle. tous les efforts tentés pour isoler la toxine rabique ont échoué.

Pour immuniser un animal contre la rage, nous n'avons à notre disposition ni une culture pure préparée *in vitro*, ni une toxine isolée des animaux rabiques, mais une substance organique extrêmement complexe dont la majeure partie est représentée par les cellules du tissu nerveux et par leurs poisons propres.

S'il est supposable que la plupart des éléments qui entrent dans la composition d'une moelle et d'un cerveau rabiques puissent jouer le rôle d'antigènes dans l'organisme d'un animal vacciné, nous ne sommes nullement en état de le démontrer pour la plupart d'entre eux, en particulier pour cette toxine rabique que nous ne connaissons pas encore.

Dans cette étude du sérum antirabique, nous étudierons d'abord les propriétés qu'il manifeste *in vitro* sur le virus de la rage, ensuite son action dans le traitement préventif de cette maladie.

Les propriétés antirabiques *in vitro* du sérum des animaux vaccinés par la méthode pastorienne ont donc été indiquées pour la première fois dès 1891 par Babes (57). Il avait vu que le sang d'un chien immunisé contre la rage neutralise le pouvoir pathogène du virus fixe, à la condition de laisser en contact pendant six heures le mélange de l'émulsion virulente avec son volume de sérum ; sur deux lapins inoculés sous la dure-mère avec cette préparation, l'un avait survécu, l'autre avait succombé en trente-six heures à des symptômes rabiques sans que son bulbe se montrât cependant virulent.

Reprenant cette expérience, Evangelista déclare qu'il a retrouvé des propriétés analogues dans le sang de chiens *non vaccinés*, leur sérum, à la dose de 8 cc., pouvant neutraliser 0,50 cc. d'une émulsion épaisse de virus fixe, après un contact de vingt-cinq heures à 37°.

Gibier annonce, de son côté, que le sérum du pigeon, animal presque réfractaire naturellement à la rage, possède un pouvoir antirabique plus énergique, puisqu'il détruit la virulence en quinze heures.

Citons encore Tizzoni et Schwarz qui font porter leurs recherches sur le sérum de lapins vaccinés contre la rage et constatent qu'il peut acquérir des propriétés rabicides supérieures à celles du sang des chiens immunisés. La substance active, non dialysable, est en partie précipitée par l'alcool, diffuse dans la glycérine, est entraînée par les globulines.

1. **Sérum des animaux non vaccinés.** — Il faut d'abord se demander s'il est des espèces animales

dont le sérum puisse offrir, normalement, des propriétés antirabiques.

Nous avons déjà vu que la lymphe des grenouilles pouvait, dans le temps, faire disparaître la virulence d'une émulsion de bulbe rabique; mais il s'agit ici d'une action *in vivo*, ne rentrant pas directement dans la question que nous voulons étudier.

Il est des oiseaux dont le sang présente normalement la propriété de neutraliser le virus fixe, et d'autres qui, ainsi que nous le verrons, peuvent subir les injections virulentes les plus copieuses, sans acquérir de pouvoir antirabique.

Voici un exemple des propriétés rabicides que l'on peut constater dans le sang de la poule.

MÉLANGES	ANIMAUX	RÉSULTATS
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum poule neuve	Cobaye gris	Rage
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 3 cc. sérum poule neuve	Cobaye blanc	∞
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum oie normale.	Cobaye dos rouge	+

On voit, par ce tableau, que le sérum neuf d'une poule s'est montré, à la dose assez élevée, il est vrai, de 3 cc. capable de neutraliser 1 cc. d'une émulsion virulente centésimale, filtrée sur toile et sur papier stérilisés. Un volume du même sérum trois fois moins considérable ne s'est pas montré neutralisant, mais retardait seulement de huit jours l'éclosion de la rage. Kraus a signalé des cas où le sérum neuf de poule

s'était montré plus actif que dans notre expérience.

Comme cet auteur pense que la résistance présentée par les poules à l'infection rabique n'est pas indépendante du pouvoir antirabique offert normalement par leur sérum, il était intéressant d'essayer de donner la rage à une poule douée d'un sérum actif. Or, à la suite d'une semblable épreuve, l'animal, dont un peu de sérum avait servi à l'expérience ci-dessus, a présenté une paralysie typique quarante-trois jours après l'injection intracérébrale de virus des rues. Il semble donc bien que des causes autres que les propriétés antirabiques du sérum doivent intervenir dans la résistance des oiseaux à l'infection rabique.

Inversement, on sait que les pigeons âgés résistent presque toujours à l'inoculation intracérébrale de virus des rues ou de virus fixe; cependant l'expérience nous a montré que leur sang ne contient jamais de substance immunisante en quantité appréciable.

Si le sang de certains oiseaux peut se montrer doué de propriétés antirabiques, nous ne les avons jamais observées dans le sérum de mammifères, tels que le mouton, le lapin. Contrairement aux faits cités par Evangelista, le sérum de chiens non vaccinés s'est toujours montré inactif; de même Kraus déclare n'avoir jamais constaté de propriétés neutralisantes dans le sang de ce dernier animal. Il en est de même pour l'homme dont, normalement, le sang ne contient pas de substance immunisante antirabique.

2. **Sérum des animaux vaccinés contre la rage.** — Toutefois les propriétés rabicides se déve-

loppent assez rapidement dans le sérum des malades. au cours du traitement pastorien contre la rage. Kraus et Kreissl ont étudié le sang humain chez les personnes en traitement à l'institut antirabique de Vienne, et ils ont vu qu'au début des vaccinations leur sérum n'avait aucune action sur le virus rabique; mais après la fin des vaccinations, et surtout au vingt-deuxième jour. le sang présente des propriétés antirabiques qu'il conserve pendant longtemps. Pour ces savants. les insuccès des vaccinations pastoriennes seraient dus à une production insuffisante de la substance immunisante dans les humeurs des personnes traitées.

3. **Préparation du sérum.** — Les différentes méthodes de vaccination conviennent pour la préparation du sérum antirabique chez les mammifères.

Nous allons décrire celle que nous employons pour le préparer à l'Institut Pasteur de Paris.

Pour différents motifs, particulièrement en raison de l'application du sérum au traitement préventif de la rage humaine, nous avons dû renoncer au chien. animal qui fournit cependant un sérum très actif et de plus se montre très résistant aux vaccinations antirabiques prolongées.

Le cheval nécessitait une quantité trop considérable de matière virulente pour être immunisé. Nous avons adopté le *mouton*, facile à saigner et qui. traité convenablement avec des périodes fréquentes de repos entre les inoculations virulentes. peut les supporter pendant longtemps.

Pour immuniser les moutons. on commence par leur inoculer dans la veine jugulaire une dose conve-

nable d'une émulsion fine de virus des rues ou de virus fixe. L'injection doit être poussée lentement dans le vaisseau; l'émulsion aura été passée à travers un linge, et de préférence après une exposition de trente minutes à la température de 37°. On répète trois fois, à huit jours d'intervalle, cette injection intraveineuse, après quoi l'on peut, deux semaines après la dernière, inoculer d'emblée le virus fixe sous la peau des animaux.

En général, ce procédé réussit bien, et, pour notre part, nous n'avons jamais eu d'échec. Toutefois, depuis que Remlinger a fait connaître que le procédé d'immunisation intraveineuse exposait les animaux, dans certains cas, à l'infection rabique, nous conseillons de les habituer lentement à l'action du virus fixe en leur inoculant la série des dilutions virulentes, ainsi que Högyès en a fixé l'emploi pour remplacer les moelles atténuées dans le traitement préventif de la rage. On peut d'ailleurs varier la marche des inoculations.

Voici, à titre d'exemple, le tableau des émulsions virulentes (voir p. 174), telles qu'on peut les injecter sans aucun danger pour vacciner les moutons destinés à fournir le sérum antirabique.

Ce procédé d'immunisation suivant les indications générales de Högyès est assez laborieux, puisqu'il exige la préparation minutieuse, chaque jour, des dilutions virulentes.

Aussi, quand on possède déjà un sérum antirabique assez actif, est-il préférable d'utiliser notre méthode d'immunisation par les *mélanges virus-sérum*, inoculés à deux ou trois reprises sous la peau de l'animal. Celui-ci peut alors supporter sans aucun risque la

suite du traitement immunisant, et l'on gagne du temps.

JOURS	DILUTIONS	QUANTITÉS	JOURS	DILUTIONS	QUANTITÉS
		cc.			cc.
1er jour...	1/10 000	10	13e jour...	1/500	10
2e — ...	1/8 000	10	14e — ...	1/200	10
3e — ...	1/6 000	10	15e — ...	1/100	5
4e — ...	1/5 000	10	16e — ...	1/200	10
5e — ...	1/2 000	10	17e — ...	1/100	5
6e — ...	1/1 000	10	18e — ...	1/100	10
7e — ...	1/500	10	19e — ...	1/50	3
8e — ...	1/200	10	20e — ...	1/100	10
9e — ...	1/1 000	10	21e — ...	1/50	3
10e — ...	1/500	10	22e — ...	1/50	6
11e — ...	1/200	10	23e — ...	1/100	10
12e — ...	1/100	5	24e — ...	1/50	10

Il ne faudrait pas croire, en effet, qu'après avoir reçu la série des dilutions de Högyès, ou bien des injections intraveineuses même répétées, l'animal possédât déjà un sérum actif. Pour qu'il en soit ainsi, il faut poursuivre pendant assez longtemps les inoculations virulentes.

A l'Institut Pasteur, où nous préparons depuis plus de cinq ans le sérum antirabique, on inocule, à partir du jour où les moutons ont été vaccinés, chaque semaine, le tiers de l'encéphale d'un lapin de passage à chacun d'eux. S'il y a six moutons en traitement, ils reçoivent ainsi sous la peau deux fois par semaine une émulsion préparée avec deux encéphales de lapin ayant succombé au virus fixe.

Ceux-ci sont broyés soigneusement dans l'appareil Latapie, broyeur des plus précieux dans les laboratoires, pour sa solidité et pour la finesse des pulpes qu'on peut obtenir avec lui. On ajoute au matériel ainsi broyé une quantité d'eau physiologique suffisante pour que les 18-20 gr. de substance cérébrale, représentée par les deux encéphales, fassent un volume total de 180 cc. Chaque mouton reçoit donc 30 cc. d'émulsion virulente, soit environ 3 gr. de cerveau rabique (virus fixe).

Il faut poursuivre ce traitement pendant huit ou neuf semaines environ, après quoi on laisse reposer quinze jours les moutons avant de les saigner.

En somme, après un traitement de soixante jours, les animaux se reposent quinze jours, puis on les saigne quatre fois, à raison de 200 cc. de sang par saignée. Après un repos de quinze jours, le traitement est recommencé. Chaque mouton peut donner ainsi par an environ *un litre de sérum antirabique.*

Nous pensons qu'il est important d'introduire à chaque séance l'émulsion immunisante en un point différent du tissu sous-cutané, la substance nerveuse y subissant une résorption des plus lentes. Malgré les précautions et une propreté minutieuses apportées à ce

traitement, il n'est pas très rare d'observer des abcès au bout d'un temps plus ou moins long. D'autres fois la substance ne provoque pas d'abcès, mais persiste sous la forme d'un noyau dur qui ne disparaît que très lentement. Nous n'avons jamais vu ces accidents au début des vaccinations, ce qui nous avait fait écrire dans un mémoire des *Annales de l'Institut Pasteur* que l'émulsion ne provoquait jamais la formation d'abcès. C'est surtout après plusieurs années de service que les moutons peuvent en offrir; le plus souvent il s'agit d'indurations sans formation de pus.

Parmi les animaux en traitement, il peut arriver d'en observer quelques-uns qui le supportent moins bien que les autres : on les voit maigrir et même succomber brusquement, sans que l'on puisse trouver d'infection pour expliquer la mort; leur bulbe ne transmet pas la rage, ce sont des animaux qui sont morts intoxiqués. D'ailleurs, nous avons eu l'occasion d'observer les mêmes accidents chez un mouton qui recevait des émulsions de substance nerveuse normale.

Il nous paraît plausible d'admettre que, chez certains organismes, les produits toxiques entrant dans la composition chimique de la substance nerveuse puissent s'accumuler et à la longue, faute d'une élimination suffisante, provoquer des accidents analogues à ceux que déterminent ces mêmes substances lorsqu'on les introduit en grande quantité et en une seule fois dans la circulation générale de petits animaux tels que les lapins. En pareil cas, ainsi que nous l'avons déjà signalé, on voit souvent ces rongeurs se cachectiser lentement et mourir.

La crainte de faciliter de semblables accidents nous

a toujours empêché d'introduire d'une façon suivie des émulsions virulentes dans la veine des moutons, et nous a fait adopter définitivement la voie sous-cutanée.

4. **Titrage du sérum.** — Le sérum, ainsi obtenu, est conservé à la glacière, s'il doit servir à des expériences ou au traitement préventif de la rage. Si l'on n'en prévoit l'emploi que longtemps après sa préparation, il est préférable de le filtrer sur bougie Chamberland et de le conserver dans des ballons fermés à la lampe.

Pour le titrer, il faut d'abord préparer une émulsion virulente aussi homogène que possible. Nous nous servons toujours du bulbe (1 gr.) des lapins de passage (virus fixe); on le broie finement et on l'émulsionne dans 99 cc. d'eau physiologique, ajoutée goutte à goutte. Cette dilution *centésimale* est ensuite jetée dans un petit entonnoir contenant un double filtre, l'extérieur en papier, l'intérieur en soie, stérilisés au four à flamber; le filtrat est ainsi recueilli dans un tube à essai. L'importance de la filtration de l'émulsion virulente est capitale. Kraus, Heller et Clairmont ont montré qu'un sérum assez actif pour neutraliser à la dose de 0,01 cc. une émulsion à 1 : 50 ne le fait plus même à une dose trente fois plus grande, si la dilution n'a pas été filtrée sur papier.

L'émulsion virulente ainsi obtenue sert à préparer des mélanges en proportions variables avec le sérum que l'on désire titrer.

Au début de nos recherches, il nous avait paru indifférent de laisser plus ou moins de temps en contact les deux liquides; mais aujourd'hui nous avons

des raisons pour conseiller d'abandonner pendant une nuit entière le mélange à la glacière.

Voici un exemple de titrage :

MÉLANGES	ANIMAUX	RÉSULTATS
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 5 cc. sérum mouton neuf.	Lapin n° 60	Rage
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum mouton vacciné	Lapin n° 94	∽
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 0 cc.,50 sérum mouton vacciné	Cobaye angora	Rage
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 0 cc.,30 sérum mouton vacciné	Lapin n° 1	—

Cette expérience montre que la dose neutralisante du sérum était 1 cc. pour son volume de l'émulsion virulente centésimale. Par contre, des quantités de 0.50 et 0,30 cc. n'ont pas empêché les animaux de prendre la rage avec des retards insignifiants.

Nous voyons en même temps que le sérum *neuf* de mouton, même employé à une dose cinq fois plus forte que le sérum de l'animal vacciné, n'a aucune action neutralisante sur le virus rabique.

De même, les sérums de lapin et de cobaye non vaccinés n'ont jamais manifesté aucune propriété antirabique.

Un sérum exerce ses propriétés antirabiques aussi bien sur le virus des rues que sur le virus fixe.

On peut obtenir des sérums plus actifs, et il nous a semblé qu'en immunisant des lapins, leur sérum devenait rapidement très énergique. C'est un fait général que les sérums de la même espèce que celle ayant

fourni l'antigène, les sérums *homologues*, présentent une activité supérieure à ceux des espèces animales étrangères, aux sérums *hétérologues*.

Mais le lapin est un animal qui supporte mal un traitement prolongé par des émulsions de virus rabique; de plus, il est très exposé à de nombreuses épizooties.

En entretenant les moutons immunisés par une injection bihebdomadaire de la quantité de virus fixe que nous avons déjà évaluée, on obtient un sérum dont l'activité varie en général dans d'assez faibles limites : ainsi les titrages du sérum recueilli à différentes époques montrent qu'il peut neutraliser un, deux, trois volumes de l'émulsion centésimale de virus fixe, préparée ainsi que nous l'avons dit.

Cependant, même dans ces conditions, on peut voir se produire des chutes brusques dans l'activité du sérum, et Remlinger (755) a insisté sur deux particularités intéressantes, mais fort gênantes, du sérum antirabique : d'une part, le manque de corrélation entre la quantité de virus inoculé sous la peau du mouton et l'énergie du sérum fourni par lui ; d'autre part, certains fléchissements brusques et inexpliqués dans l'activité de ce même sérum, le pouvoir immunisant pouvant, sans cause connue, tomber tout à coup de 1/20 à 1/2 et au-dessous.

On peut obtenir un sérum incomparablement plus actif que celui qui fait l'objet du titrage reproduit ci-dessus, en prenant soin de forcer la dose de substance virulente administrée chaque semaine aux moutons, et surtout en rapprochant les inoculations. Dans ces conditions, nous avons obtenu des sérums dont 1 cc.

pouvait neutraliser jusqu'à quarante fois son volume de l'émulsion virulente centésimale. Ces animaux avaient reçu de 20 à 50 encéphales de lapins de passage, dans un espace de temps relativement restreint, environ cinq à six semaines.

De même, un sérum préparé à Constantinople par Remlinger, qui avait eu l'obligeance de nous en envoyer quelques échantillons, neutralisait au moins quarante fois son volume de l'émulsion centésimale. Voici un de ces titrages.

MÉLANGES	ANIMAUX	RÉSULTATS
1 cc. sérum Constantinople + 40 cc. V. F. 1 p. 100	Lapin n° 32	∞
1 cc. sérum Paris + 40 cc. V. F. 1 p. 100	Cobaye angora	∞
1 cc. sérum Constantinople + 50 cc. V. F. 1 p. 100	Cobaye jaune	Rage
1 cc. sérum Paris + 50 cc. V. F. 1 p. 100	Cobaye blanc	—

CHAPITRE XVI

ACTION DU SÉRUM SANGUIN SUR LE VIRUS RABIQUE

(*Suite.*)

ACTION D'UN SÉRUM NÉVROTOXIQUE SUR LE VIRUS RABIQUE — LIMITES D'ACTION DE CERTAINS SÉRUMS ANTIRABIQUES — FIXATION SUR LE VIRUS RABIQUE DE LA SUBSTANCE IMMUNISANTE — IMMUNISATION DE LA CELLULE NERVEUSE

1. **Action d'un sérum névrotoxique sur le virus rabique.** — On pouvait s'attendre à voir le sérum d'un mouton traité par un très grand nombre d'injections de substance nerveuse rabique d'une espèce différente présenter des propriétés névrotoxiques. On sait en effet qu'en faisant à un animal des inoculations de cerveau d'une autre espèce, on obtient un sérum qui, injecté dans l'encéphale de cette dernière espèce, provoque des troubles nerveux graves, souvent suivis de mort.

Notre sérum antirabique provenait de moutons ayant reçu de 20 à 50 encéphales de lapins, sous forme d'inoculations très rapprochées. On pouvait donc s'attendre

à voir un tel sérum offrir des propriétés névrotoxiques pour le lapin. Il n'en est rien : on peut en injecter dans le cerveau de cet animal autant qu'il est possible sans provoquer chez lui aucun désordre. Dans l'encéphale d'un lapin, on inocule facilement, en opérant avec lenteur, 1 cc. de liquide. Plusieurs fois nous avons été conduit à faire une telle injection de sérum, et jamais nous n'avons observé de troubles nerveux ou autres, précoces ou tardifs. Nous devons donc en conclure que notre sérum ne contenait pas de névrotoxine.

Mais, comme les propriétés neutralisantes du sang d'un mammifère vacciné contre la rage s'exercent ordinairement d'une façon assez rapide et à la température de la chambre sur le virus rabique, on peut se demander si l'action d'un tel sérum est spécifique ; autrement dit, un sérum doué vraiment de propriétés névrotoxiques ne pourrait-il pas, *in vitro*, les exercer en provoquant certaines modifications de la substance nerveuse, telles qu'elles créeraient un obstacle à l'action pathogène du microbe de la rage.

Pour résoudre cette question, il fallait expérimenter avec un sérum névrotoxique de mammifère, puisque le sang des oiseaux, qui servent ordinairement à préparer les névrotoxines, peut normalement offrir un certain pouvoir antirabique.

Le sérum névrotoxique dont nous nous sommes servi provenait de cobayes qui avaient été traités par des injections fréquemment répétées de substance nerveuse de chien. Il tuait cet animal par inoculation intracérébrale à la dose de 0.7 cc. par kilogramme.

Nous avons donc étudié comparativement l'action

produite *in vitro* sur le virus fixe par un échantillon de sérum antirabique et par le sang névrotoxique de cobaye, en prenant soin, bien entendu, de nous servir dans cette expérience du virus fixe provenant du cerveau d'un *chien* infecté par lui. Voici l'expérience résumée dans le tableau ci-dessous.

MÉLANGES (*virus fixe de chien*)	ANIMAUX	RÉSULTATS
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 5 cc. sérum névrotoxique	Lapin n° 46	Rage
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum névrotoxique	— 42	—
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 0,20 cc. sérum névrotoxique	— 63	—
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 0,20 cc. sérum antirabique.	— 28	—
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum antirabique.	— 31	∞

Le sérum névrotoxique n'a donc exercé aucun effet neutralisant sur la substance nerveuse virulente du cerveau de chien : c'est bien directement sur le virus rabique lui-même que porte l'action du sérum antirabique, preuve de sa spécificité.

2. **Limites d'action de certains sérums antirabiques.** — Lorsque les moutons ont subi un traitement très prolongé, il peut arriver que l'action neutralisante de leur sérum s'exerce seulement dans certaines limites en deçà et au delà desquelles le virus n'est plus neutralisé.

Dans le même ordre d'idées, il faut rappeler les faits cités par Remlinger, d'après lesquels un excès de

sérum injecté avec un mélange neutre virus-sérum, pouvait donner la rage aux animaux.

C'est là un phénomène difficile à saisir, mais souvent observé avec d'autres sérums antimicrobiens, tout au moins *in vitro*.

Depuis longtemps on a en effet reconnu que si un excès de sérum antitoxique paraît être sans importance pour la neutralisation d'une toxine, un sérum bactéricide semble souvent n'agir que dans des limites assez étroites.

Ainsi Lœffler et Abel avec *Bacillus coli* et le sérum correspondant, R. Pfeiffer avec le sérum anticholérique, Leclainche et Morel dans leurs expériences sur le bacille de l'œdème malin, ont signalé, dans leurs expériences *in vitro*, des faits analogues à ceux qui nous intéressent. Même constatation était faite récemment par C. Bruck avec un sérum polyvalent préparé contre la septicémie du porc.

Pour trouver une explication de ces phénomènes, Neisser et Wechsberg mélangeaient une quantité constante de bactéries et de sérum neuf avec des doses variables de sérum d'animaux immunisés, chauffé à 56°; dans ces conditions, ils constataient un développement microbien considérable toutes les fois que ce liquide, contenant seulement le fixateur, se trouvait en quantité trop grande par rapport à la cytase du sérum neuf. Ces savants supposaient alors que l'excès de sensibilisatrice *non fixée* sur les bactéries se combinait avec l'alexine, empêchant ainsi cette substance bactéricide d'exercer sur les microbes son action neutralisante.

Cette explication s'applique à des expériences *in*

vitro. Le phénomène que nous avons constaté *in vivo* est rare, semble-t-il ; voici une expérience qui le concerne.

MÉLANGES	ANIMAUX	RÉSULTATS
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 5 cc. eau physiologique.	Lapin nº 40	R. 9e jour
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 5 cc. sérum antirabique.	— 59	∽
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 4 cc. sérum antirabique.	Cobaye noir	R. 23e jour
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 3 cc. sérum antirabique.	Lapin nº 26	R. 10e jour
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 2 cc. sérum antirabique.	Cobaye jaune blanc	—
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum antirabique.	Lapin nº 64	∽

Comme on le voit par ce tableau, une dose immédiatement supérieure à 1 cc. de sérum antirabique s'est montrée dépourvue d'action neutralisante ; seule une quantité cinq fois plus grande empêchait l'action pathogène du virus, 4 cc. de sérum exerçant seulement une action retardante considérable.

3. **Fixation sur le virus rabique de la substance immunisante.** — Une des propriétés les plus intéressantes du sérum, et qu'il nous reste encore à étudier, est de fixer sur la cellule microbienne la substance immunisante. D'une façon générale, tout élément cellulaire susceptible de jouer dans l'organisme animal le rôle d'antigène, c'est-à-dire de provoquer la formation d'un sérum doué de propriétés anti, possède le pouvoir *in vitro* de fixer en excès la substance spécifique du sérum.

Cette découverte, qui a été faite par Bordet pour les hématies, s'accorde parfaitement avec la comparaison que ce savant a établie entre les phénomènes d'hémolyse et les phénomènes de teinture.

Le sérum antirabique, tout comme les autres, peut être dépouillé de sa sensibilisatrice, c'est-à-dire de sa substance spécifique, par le virus rabique.

Préparons un mélange neutre virus-sérum, tel par conséquent qu'il soit inoffensif en injection intracérébrale, puis soumettons ce mélange à l'action de la centrifuge. Après un certain temps, le liquide surnageant, le sérum, est recueilli et mélangé, dans des proportions variables, avec une émulsion centésimale de virus fixe. On voit alors qu'il a perdu ses propriétés antirabiques, les nouveaux mélanges virus-sérum donnent la rage aux animaux; le sérum a été dépouillé de la substance spécifique, de la sensibilisatrice, fixée et retenue par le virus rabique centrifugé.

Mais cette fixation de la sensibilisatrice sur le virus fixe n'est pas très stable, ainsi que le montre cette autre expérience.

On prépare deux mélanges neutres, composés chacun de volumes égaux de sérum et d'émulsion virulente centésimale; le premier est injecté dans l'encéphale d'un cobaye qui résiste, le deuxième est centrifugé, puis lavé à *trois reprises* avec de l'eau physiologique, après quoi on inocule le mélange ramené à son volume primitif: l'animal prend la rage. Le sérum qui avait servi dans cette centrifugation est mélangé de nouveau avec une émulsion rabique, et injecté dans le cerveau d'un lapin, qui succombe à l'infection; le sérum a donc perdu ses propriétés neutralisantes par fixation

sur le virus de la sensibilisatrice, entraînée ensuite par les lavages.

Si, au contraire, on répète la même expérience avec un mélange de sérum antirabique et de cerveau de lapin *neuf*, on peut, en faisant agir ensuite ce sérum sur une émulsion virulente, se convaincre qu'il n'a rien perdu de ses propriétés neutralisantes.

Voici ces expériences :

MÉLANGES	ANIMAUX	RÉSULTATS
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum antirabique	Cobaye blanc	∽
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 2 cc. eau, après extraction du liquide surnageant (eau-sérum).	Cobaye noir	R. 8e jour
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum traité par V. F.	Lapin n° 20	R. 9e jour
1 cc. V. F. 1 p. 100 + 1 cc. sérum traité par cerveau normal. . . .	Lapin n° 18	∽

Donc, pour instable qu'elle soit, cette fixation de la substance spécifique du sérum sur le virus fixe est bien fonction du microbe rabique et ne paraît pas dépendre des éléments nerveux au sein desquels il a cultivé; puisqu'une émulsion de cerveau neuf de lapin ne parvient pas à dépouiller le sérum de la substance immunisante qu'il contient.

Nous verrons plus tard l'importance de cette propriété fixatrice de la sensibilisatrice sur le virus rabique, et qu'elle joue un rôle considérable dans l'immunisation des animaux par les mélanges virus-sérum.

Nous avons vu que normalement certains oiseaux, la poule, par exemple, peut donner un sérum doué de

propriétés antirabiques. Par contre, il est impossible de développer celles-ci chez d'autres oiseaux ; on peut traiter un pigeon par les injections sous-cutanées ou intrapéritonéales les plus copieuses de virus fixe sans faire apparaître le moindre pouvoir rabicide dans son sérum. Nous avons inoculé de la sorte différents oiseaux sans obtenir aucun résultat : quatre pigeons notamment ont reçu, dans l'espace de vingt-cinq jours, une douzaine d'injections de cerveau virulent dans le péritoine : leur sérum s'est constamment montré dénué de toute activité aussi bien vis-à-vis du virus des rues que du virus fixe. C'est à une conclusion analogue qu'aboutissent les recherches de Kraus et Maresch, qui n'ont pu reconnaître la présence de propriétés antirabiques dans le sérum de pigeons à la suite d'un traitement prolongé par des injections virulentes très épaisses.

A quelle époque apparaît dans le sang des mammifères la substance immunisante antirabique ? Si, à l'état normal, ceux-ci paraissent bien ne jamais donner de sérum actif, en est-il de même au cours de l'infection, et la rareté de la virulence du sang ne tiendrait-elle pas en partie à ce que, chez les animaux rabiques, l'organisme se défend contre l'infection en produisant une substance immunisante, de même que chez les typhiques on voit apparaître, en signe d'une réaction de défense, des agglutinines spécifiques dans le sérum ?

Pour le savoir, nous avons recueilli le sang de nombreux lapins inoculés avec le virus fixe, et cela à toutes les périodes de l'infection depuis le jour de la trépanation. Chaque fois une double expérience était faite avec le sérum de l'animal : une partie, 1 cc., était inoculée dans le cerveau d'un lapin, pour savoir si le

sang était virulent; une autre partie était mélangée en proportions variées avec l'émulsion centésimale de virus fixe. Or nous n'avons jamais constaté, au cours de nos très nombreux essais, la moindre propriété neutralisante dans le sérum des lapins infectés par le virus.

Si le sérum des animaux rabiques ne contient jamais d'anticorps, peut-être en existe-t-il dans le tissu nerveux, là où prolifère le virus, les réactions de défense devant, semble-t-il, s'exercer au siège même de la culture du microorganisme pathogène et de la production de ses poisons.

Recueillons chez un lapin rabique la totalité du sang, puis enlevons l'encéphale et la moelle. Après avoir été broyés soigneusement, ces organes sont émulsionnés dans cinquante parties d'eau physiologique, et filtrés sur papier ainsi qu'à travers une bougie Chamberland, après vingt-quatre heures de séjour de la macération à la glacière.

Une quantité déterminée de ce filtrat est mélangée avec son volume d'une émulsion virulente centésimale. Après un contact de quarante-huit heures au frais, le mélange est inoculé dans le cerveau : d'ordinaire les animaux prennent la rage. Toutefois nous avons observé des cas où ils présentaient une *survie* plus ou moins longue.

Le sérum de l'animal qui avait fourni le cerveau et la moelle n'exerçait par contre aucune action neutralisante sur le virus.

Peut-on conclure à la présence d'une substance immunisante dans les cerveaux rabiques, analogue à la substance vaccinale supposée par Pasteur? Nos expé-

riences sont trop peu nombreuses et devraient être reprises, après avoir déterminé d'abord combien de temps peut se conserver la virulence d'un volume connu d'émulsion rabique préparée dans l'eau physiologique.

Il n'est pas douteux que si nous possédions la culture *in vitro* du microbe de la rage, non seulement la préparation d'un sérum antirabique serait facilitée, mais celui-ci serait plus actif et sans doute doué d'autres propriétés : il ne faut pas oublier, en effet, que la présence de la substance nerveuse doit modifier les propriétés du sérum antirabique.

Si l'on (411) cherche à appliquer le *procédé Bordet-Gengou* au virus rabique, on constate qu'en préparant un mélange de sérum antirabique et d'extrait de bulbe virulent, on peut fixer l'alexine jusqu'à un certain degré ; mais cette fixation n'a rien de spécifique, car elle se produit identiquement lorsqu'au lieu de moelle rabique on se sert de moelle *normale*.

D'autre part, si au lieu de sérum antirabique on ajoute à de l'extrait bulbaire du sérum neuf du même animal, il ne se produit plus trace de fixation de la cytase.

4. **Immunisation de la cellule nerveuse.** — L'étude de la vaccination et des propriétés antirabiques des humeurs chez les animaux immunisés soulève une question très intéressante dans le problème général de l'immunité : la *cellule sensible* à l'action d'un virus spécifique pour elle, en l'espèce la cellule nerveuse, est-elle susceptible d'être vaccinée contre lui, ou bien conserve-t-elle, après comme avant l'immunisation,

sa sensibilité originelle, ainsi que cela se passe dans l'immunité antitoxique?

Celle-ci va nous servir d'exemple.

L'affinité de la cellule nerveuse est considérable pour le poison tétanique : pour donner le tétanos cérébral à un animal aussi peu sensible que le lapin, il suffit de lui injecter dans le cerveau une quantité de toxine cent fois inférieure à celle qui lui donnerait un tétanos léger par inoculation intramusculaire.

En outre, on a pu s'assurer que l'immunisation active pas plus que l'immunisation passive ne paraît intéresser les cellules de l'encéphale. Ainsi, chez les animaux inoculés sous la peau avec des quantités considérables de sérum antitétanique, le cerveau réagira à des doses aussi faibles de toxine que celui des témoins; chez les lapins activement immunisés, et dont les humeurs charrient de nombreuses unités antitoxiques, la cellule cérébrale n'aura rien perdu de son affinité pour le poison du tétanos.

En est-il de même dans la vaccination antirabique; ou bien, au contraire, la cellule cérébrale participe-t-elle à l'immunisation?

Nous savons déjà qu'il existe des animaux naturellement réfractaires à la rage; on peut introduire dans leur encéphale autant de virus rabique qu'il peut en contenir, sans parvenir à infecter l'organisme. Chez le pigeon, Kraus (473) a retrouvé dans le cerveau le virus rabique qu'il avait injecté douze et même vingt-trois jours auparavant. Il peut s'y conserver ainsi sans provoquer le moindre trouble nerveux chez l'oiseau.

De même nous n'avons jamais réussi à donner de paralysie rabique en inoculant dans l'encéphale des

pigeons âgés soit le virus fixe, soit le virus des rues. Voici donc un exemple d'état *normalement* réfractaire de la cellule nerveuse à la rage.

Chez les mammifères, la résistance naturelle du cerveau à l'infection rabique est excessivement rare; cependant plusieurs observations en ont été rapportées. Högyès a vu des chiens résister à la trépanation. Remlinger (722) cite aussi le cas d'un lapin neuf qui résista à trois injections virulentes sous la dure-mère.

La vaccination antirabique, qui permet aux animaux de subir sans danger une épreuve intraoculaire avec le virus fixe ou le virus des rues, ne les met pas toujours en état de supporter une trépanation. Pour pouvoir introduire impunément le virus rabique sous la dure-mère, il faut que l'immunisation ait été poursuivie pendant très longtemps.

Or, chez tous les mammifères sans exception que nous avons vus résister à l'injection intracérébrale du virus, le sérum était doué d'un pouvoir antirabique notable, et l'on peut se demander si cette inoculation d'épreuve, en provoquant au sein de l'encéphale un afflux leucocytaire, n'aurait pas simplement pour résultat d'amener la rencontre du virus avec les phagocytes accoutumés par la vaccination à le digérer, ainsi qu'avec la substance immunisante déversée par eux dans les humeurs qui baignent les éléments cellulaires cérébraux.

Dans cette hypothèse, il ne s'agirait pas vraiment d'une immunité de la cellule sensible, mais celle-ci resterait protégée contre l'action du virus par les mêmes agents de défense que s'il avait été inoculé loin du cerveau.

Cette objection ne nous paraît pas valable, pour différentes raisons.

Si nous nous reportons à l'exemple du tétanos cérébral que nous avons donné plus haut, nous y voyons que la présence dans les humeurs de quantités considérables d'antitoxine n'empêche pas les animaux activement immunisés de succomber à l'intoxication par le poison déposé au sein des cellules cérébrales.

Mais on pourra penser qu'il n'y a pas analogie complète entre une substance soluble comme une toxine et une émulsion comme le virus rabique au point de vue des réactions défensives que l'une et l'autre peuvent provoquer dans le cerveau.

Une autre considération qui nous paraît digne d'intérêt est la suivante : au cours de nos recherches sur l'immunité, il nous est arrivé extrêmement souvent d'avoir à notre disposition des animaux vaccinés, dont le sérum était doué de propriétés antirabiques très intenses ; ces animaux supportaient fort bien l'épreuve virulente intraoculaire, mais ils succombaient à la rage quand on leur avait inoculé du virus dans l'encéphale.

Si cette immunité, qui se traduit en particulier par la présence de la sensibilisatrice dans leurs humeurs, pouvait protéger ces animaux contre l'action pathogène d'un virus déposé au contact du nerf optique, pourquoi ne le pouvait-elle plus quand les microbes rabiques étaient introduits au sein des cellules cérébrales, sinon parce que celles-ci, c'est-à-dire les neurones centraux, n'avaient pas encore participé à l'immunité dont étaient doués déjà les neurones périphériques, les nerfs ?

Est-il besoin de rappeler aussi la longue durée d'une

telle immunité chez les animaux? Pasteur n'a-t-il pas cité le cas de chiens vaccinés par sa méthode, et qui résistaient à une trépanation un an et plus encore après les injections vaccinantes?

Il est peu probable que leur sérum présentât encore quelque propriété antirabique, à une époque si éloignée des vaccinations.

Inversement nous avons relaté nous-même l'observation d'une poule dont le sérum était actif, et qui cependant succomba à la paralysie rabique à la suite d'une trépanation?

De ces faits nous croyons pouvoir conclure que, dans la vaccination antirabique, la cellule sensible à l'action du virus spécifique pour elle, la cellule cérébrale peut elle-même être immunisée contre lui. Et pour en revenir à l'exemple du tétanos cérébral, s'il ne nous a pas été possible d'accoutumer au poison tétanique les cellules nerveuses, même en déposant directement dans le cerveau des doses graduellement croissantes de toxine, nous ne doutons pas que si l'on avait la patience d'inoculer dans l'encéphale d'un chien des émulsions de plus en plus chargées de virus rabique, on parviendrait à l'immuniser par cette voie nouvelle.

CHAPITRE XVII

POUVOIR PRÉVENTIF DU SÉRUM DES ANIMAUX VACCINÉS

POUVOIR PRÉVENTIF DU SÉRUM ANTIRABIQUE — SÉRUMS HÉTÉROLOGUES ET HOMOLOGUES

1. **Recherches de Babes.** — Ainsi que nous avons eu déjà l'occasion de le dire, les essais d'un traitement préventif de la rage par le sérum d'animaux vaccinés contre elle remontent à 1889; ils comptent donc parmi les premières recherches de sérothérapie. A cette époque, Babes et Lepp (37) avaient annoncé que des chiens inoculés sous la peau pendant six jours, chaque fois avec 5 cc. du sang d'animaux de la même espèce, vaccinés contre la rage, avaient acquis une immunité suffisante pour résister à l'injection subdurale d'un virus des rues. D'autre part, de deux chiens traités de la même façon après morsure, l'un succombait à une maladie intercurrente, l'autre survivait.

Plus tard, Babes, en collaboration avec Cerchez (50), déclarait que cette nouvelle méthode pouvait permettre au chien de résister à l'infection sous-duremérienne

pratiquée quelque temps auparavant avec un virus des rues, ou tout au moins prolonger l'incubation.

S'appuyant sur ces recherches, Babes crut pouvoir appliquer sa méthode à douze individus mordus par des loups. Ces personnes reçurent donc, en plus du traitement intensif par les moelles desséchées, 40-60 cc. du sang de chiens vaccinés contre la rage; de ces douze malades, un seul succomba en cours de traitement, les autres furent sauvés.

Ainsi que le fit remarquer Högyès (425), on ne pouvait cependant conclure de ces recherches à une action réellement préventive du sérum des chiens vaccinés, puisque les personnes avaient suivi en même temps le traitement pastorien, qui, employé seul, a donné d'excellents résultats en des cas nombreux de morsures par loups enragés. De fait, les expériences sur les lapins traités par le sérum immunisant étaient restées négatives.

2. **Recherches de Tizzoni.** — Depuis 1891, Tizzoni et ses collaborateurs, Schwarz, Centanni (872-874), ont entrepris à Bologne une étude suivie des propriétés préventives du sérum des animaux vaccinés, administré avant ou après l'infection. D'une façon générale, ces expérimentateurs ont toujours conclu à la possibilité de prévenir la rage chez le lapin, par l'emploi du sérum antirabique seul, lequel pouvait même présenter un certain pouvoir curatif.

Le sérum était fourni par des lapins, vaccinés au moyen d'injections de virus atténué par du suc gastrique; l'immunisation permettait à ces animaux de résister à l'épreuve subdurale pratiquée avec du bulbe virulent.

Pour prévenir l'éclosion de la maladie, il fallait injecter de 11 à 26 cc. du sérum, soit dans les veines, soit dans le péritoine, ou simplement sous la peau. Les injections étaient pratiquées chaque jour, à raison de 3-5 cc. par séance. Le pouvoir préventif du sérum s'exerçait encore après une inoculation de virus des rues dans le *nerf sciatique*, chez le lapin et à une époque où la culture avait déjà commencé dans l'encéphale.

Les propriétés du sérum de Tizzoni étaient d'ailleurs assez fragiles : on devait le conserver à l'abri de la lumière et à une température de 10-15°; dans ces conditions, il gardait son activité pendant au moins trois semaines.

Plus tard, on immunisa des chiens et des moutons : le sérum *hétérologue* obtenu se montra aussi actif chez les lapins qu'un sérum antirabique *homologue*. Certains échantillons étaient même tellement immunisants, qu'à la dose de 0.08 cc. ils pouvaient protéger le lapin contre l'infection subdurale par un virus des rues ; plus tard le sérum de Tizzoni devait acquérir des propriétés préventives tout à fait prodigieuses.

Les auteurs italiens donnaient quelques indications pour la préparation d'un produit aussi actif. Ils montraient combien l'activité du sérum variait avec la quantité de moelles rabiques inoculée, s'accroissant après les vaccinations pour diminuer plus tard. Cinq jours après celles-ci, un mouton donnait un sérum dont la puissance oscillait entre 1 : 1000 et 1 : 5000; au bout de dix jours, elle dépassait 1 : 10000; de vingt jours, 1 : 20000; au vingt-sixième jour elle atteignait 1 : 25000, après quoi elle baissait. L'époque la plus favorable pour saigner les animaux vaccinés était le

vingt-cinquième jour à partir de la dernière séance d'immunisation.

A notre connaissance, personne depuis les travaux de Tizzoni n'a réussi à préparer un sérum doué des propriétés merveilleuses que cet auteur avait annoncées. Nous-même (555) nous n'avons jamais vu l'activité du sérum antirabique s'élever à un degré aussi élevé. Quant au pouvoir préventif du sérum antirabique employé seul, nous allons voir qu'il se réduit à une *action retardante* sur l'incubation de la maladie.

3. **Pouvoir préventif du sérum antirabique.** — Et d'abord on ne manquera pas d'être frappé par une considération qui nous paraît capitale contre l'emploi du sérum antirabique seul dans la thérapeutique préventive de la rage, si l'on veut bien opposer à l'incubation souvent très longue de cette maladie la durée toujours très courte de l'immunité passive.

On sait, en effet, que l'on distingue deux sortes d'immunité. L'une, *active*, est celle d'un organisme que l'on a habitué à l'action d'une toxine ou d'un virus animé, telle l'immunité d'un cheval traité par des injections répétées de toxine diphtérique, telle l'immunité d'un chien ayant subi le traitement pastorien. Or, tandis que cette dernière peut, ainsi que nous l'avons vu, durer extrêmement longtemps, plusieurs années quelquefois, l'immunité *passive* conférée à l'organisme par l'injection de sérum d'un animal doué de l'immunité active est essentiellement transitoire, au maximum de quelques semaines. Par conséquent, s'il paraît possible qu'un sérum antirabique introduit dans l'organisme avant ou aussitôt après le virus de la

rage puisse neutraliser l'action pathogène de ce dernier, il ne saurait s'agir d'un état réfractaire, mais seulement d'une action préventive limitée dans le temps, et sous la dépendance de nombreux facteurs, en particulier de l'élimination du sérum.

L'action passagère exercée par ce liquide une fois terminée, le virus rabique qui aura échappé à son action indirecte pourra cultiver et exercer ses propriétés pathogènes.

Si le pouvoir conféré par le sérum antirabique est réel, il faut ajouter que la preuve expérimentale en est difficile à donner. L'infection par la voie *cutanée*, celle qui se produit dans les conditions naturelles de transmission de la rage, constitue une épreuve trop infidèle pour servir dans les expériences destinées à donner une idée de l'action du sérum. On peut en juger par l'essai suivant.

Trois cobayes reçoivent sur la peau 5, 10 et 20 cc. d'un sérum antirabique actif à 1 p. 30; le lendemain, chacun d'eux est inoculé dans les muscles de la nuque avec 1 cc. d'une émulsion épaisse de virus fixe; un lot de trois témoins subit la même épreuve. Résultat : deux de ces derniers prennent la rage, le troisième reste bien portant; quant aux traités, un seul survit à l'épreuve, celui aux 10 cc., les deux autres succombant à l'infection à des époques différentes.

Rien à conclure d'une telle expérience, le seul survivant des trois cobayes traités ayant pu résister naturellement à l'infection aussi bien que l'un des témoins.

C'est là une critique qui s'applique à toute expérience analogue, et Remlinger en reconnaît lui-même toute la valeur (744).

Si l'épreuve sous-cutanée ou intramusculaire ne peut suffire dans ces expériences de sérothérapie, la *trépanation* ne saurait convenir pour des raisons opposées, parce qu'elle est trop sévère. On ne saurait s'étonner de voir, après une injection intracérébrale, la rage éclater chez des animaux traités par le sérum antirabique, quand on sait avec quelle rareté l'immunité active elle-même les préserve contre une semblable épreuve.

Des recherches assez nombreuses sur cette question nous ont montré que les retards apportés par le sérum dans l'apparition de la rage après la trépanation sont le plus souvent insignifiants.

On pouvait se demander si, en pareil cas, le pouvoir phagocytaire ne devrait pas être stimulé au lieu même de l'inoculation d'épreuve.

On injecte à cinq lapins 20-30 cc. d'un sérum antirabique actif à 1 p. 5; tous reçoivent cette dose sous la peau du ventre. Après trois jours, on injecte à quatre d'entre eux 0.25-0.75 cc. de bouillon ordinaire dans le cerveau, puis on les trépane tous vingt-quatre heures après; les cinq lapins prennent la rage dans les délais normaux.

Dans une autre expérience, des cobayes inoculés sous la peau avec 10 cc. d'un sérum actif à 1 p. 40 succombent à la trépanation pratiquée quelques heures après, dans le même temps que les témoins.

L'introduction du sérum dans l'encéphale même ne produit pas d'effet notable : des lapins qui avaient reçu ainsi des doses considérables de sérum, 0.50 et même 1 cc., ont pris la rage avec un ou deux jours de retard, et cependant il s'agissait d'un sérum très actif.

Pour qu'il y ait en pareil cas effet préventif, il faut

que sérum et virus soient introduits presque en même temps; mais une telle expérience rentre dans la catégorie des essais de neutralisation *in vitro*.

Si l'inoculation sous-duremérienne doit être abandonnée, il reste un mode d'infection qui, par la constance de ses effets, constitue l'épreuve de choix pour ces recherches de sérothérapie : c'est l'inoculation du virus rabique dans la *chambre antérieure* de l'œil.

Les animaux, lapins et chiens, que nous avons éprouvés ainsi, soit avec le virus des rues, soit avec le virus fixe, ont toujours pris la rage, qu'ils aient reçu ou non du sérum antirabique. Avec le virus des rues, la maladie apparaît à des dates assez éloignées du jour de l'infection; avec le virus fixe, c'est vers le quinzième ou le vingtième jour que les premiers symptômes se manifestent. Nous avons noté, en pareil cas, des retards souvent considérables, surtout chez le chien; nous avons observé des animaux qui succombaient seulement au deuxième mois, après l'injection d'une grande quantité de sérum, pratiquée trois à quatre jours avant l'épreuve intraoculaire. Nous n'avons jamais constaté de survie définitive.

La question paraît jugée : le sérum antirabique, administré seul, ne saurait en aucun cas être considéré comme un moyen efficace de prévention de la rage; tout au plus peut-il être utilisé comme adjuvant.

Ainsi, bien que nous n'ayons encore aucune expérience de ce mode de traitement, nous pensons que le sérum antirabique *desséché* et pulvérisé pourrait être appliqué utilement en *pansements* sur une morsure infectée.

On sait que Calmette a montré le parti avantageux

que l'on pouvait tirer de ce mode d'emploi du sérum *antitétanique* dans le traitement des plaies souillées de terre, des plaies tétanigènes. En pareil cas, il n'est pas douteux qu'une partie de la toxine tétanique se trouve neutralisée par l'antitoxine au fur et à mesure de sa production par le bacille de Nicolaier. Pareil effet peut être attendu du sérum antirabique appliqué sur les morsures faites par un chien enragé; grâce à ce pansement, une partie du virus de la rage serait peut-être neutralisée en attendant les vaccinations pastoriennes.

4. **Sérums homologues et hétérologues.** — Pour des raisons que nous ne pouvons développer ici, on pense en général qu'un sérum homologue, c'est-à-dire provenant de la même espèce animale que celle qu'il s'agit d'immuniser, exerce une action plus spécifique, plus active qu'un sérum hétérologue, celui fourni par une espèce animale plus ou moins éloignée de la première.

Les essais de sérothérapie antirabique ont été exécutés surtout avec du sérum de mouton ou de chien; il était donc intéressant d'essayer, pour immuniser le lapin, un sérum fourni par cette même espèce de rongeurs.

Nous avons procédé à l'immunisation de six lapins, qui ont reçu pendant cinquante-huit jours des émulsions de plus en plus chargées de virus fixe. Quatre des animaux ayant succombé à des infections intercurrentes, les deux survivants ont fourni un sérum actif à 1 p. 3 et 1 p. 5. Ce sérum a servi à des inoculations chez les lapins, qui étaient éprouvés dans l'œil à des temps variables. Là encore, les résultats n'ont pas

INOCULATIONS DE SÉRUM ANTIRABIQUE SEUL

ANIMAUX	DATES	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
1. Lapin 1850 gr. . . .	10 juillet	10 cc.	V. F. 1 : 10 œil	11 juillet	R. le 30 juillet
2. — 1270 — . . .	—	15 cc.	—	12 juillet	R. le 29 juillet
3. — 2020 — . . .	—	20 cc.	—	—	R. le 3 août
4. — 2000 — . . .	4 mai	5 cc. (veine)	—	4 mai	+ le 8 mai
5. — 1970 — . . .	—	—	—	5 mai	R. le 22 mai
6. — 2220 — . . .	—	10 cc. (veine)	—	6 mai	—
7. — 2200 — . . .	—	20 cc. (veine)	—	7 mai	R. le 28 juillet
8. Lapin	15 juillet 18 juillet	20 cc. s.-cut. 0 cc. 50 bouillon dans le cerveau	V. F. 1 : 100 dans le cerveau	19 juillet	R. le 27 juillet
9. —	15 juillet 18 juillet	20 cc. s.-cut. 0 cc. 50 bouillon dans le cerveau	V. F. 1 : 100 dans le cerveau	—	R. le 28 juillet
10. —	15 juillet 18 juillet	25 cc. s.-cut. 0 cc. 25 bouillon dans le cerveau	V. F. 1 : 100 dans le cerveau	—	R. le 27 juillet
11. —	15 juillet 18 juillet	30 cc. s.-cut. 0 cc. 75 bouillon dans le cerveau	V. F. 1 : 100 dans le cerveau	—	R. le 28 juillet
12. —	15 juillet	30 cc. s.-cut.	V. F. 1 : 100 dans le cerveau	—	—

été satisfaisants. Dans une expérience, nous voyons deux animaux injectés dans les veines avec 5 et 10 cc. de sérum succomber au dix-huitième jour à la rage ; une seule fois il nous a été donné de voir un lapin résister deux mois et demi.

Le mode d'introduction du sérum semble avoir peu d'influence sur l'issue de l'expérience. Nous avons injecté dans le péritoine, dans les veines, le plus souvent sous la peau, des quantités souvent considérables, sans obtenir de meilleurs résultats, et nous croyons pouvoir conclure à l'inefficacité *quoad vitam* du sérum antirabique, tant homologue que hétérologue, employé *seul* contre l'infection rabique.

Remlinger (755) a repris ces expériences avec un sérum antirabique particulièrement actif, qui lui a donné chez le lapin et chez le chien des résultats meilleurs que les nôtres. Des lapins, qui avaient reçu 5-20 cc. de sérum sous la peau, ont présenté 44 p. 100 de survies.

Les chiens ont résisté dans une proportion moindre : une inoculation de 20 cc. de sérum antirabique a permis à ces animaux de résister à l'épreuve intraoculaire avec le virus *fixe* dans 33 p. 100 des cas seulement. Il est bon d'ajouter que celui-ci est moins virulent, pour le chien comme pour le lapin, que le virus des rues, dans la chambre antérieure de l'œil.

CHAPITRE XVIII

POUVOIR PRÉVENTIF DES MÉLANGES DE VIRUS-SÉRUM

MÉLANGES NEUTRES — MÉLANGES AVEC EXCÈS DE SÉRUM — MÉLANGES AVEC EXCÈS DE VIRUS FIXE — DURÉE DE L'IMMUNITÉ — RÔLE DE L'EXCÈS DE SÉRUM — IMMUNISATION PAR DEUX INOCULATIONS — CONCLUSIONS

1. **Mélanges neutres.** — Après avoir ainsi constaté dans le sérum antirabique l'absence de tout pouvoir préventif réel, nous avons eu l'idée de rechercher si les mélanges de virus rabique et de sérum spécifique pouvaient protéger les animaux contre la rage. Le problème se posait ainsi. Le microorganisme de cette infection, lorsqu'il ne trouve pas dans les tissus un milieu favorable à sa conservation et à sa culture dans les filets nerveux, confère à l'animal un certain degré d'immunité. L'addition au virus de sérum antirabique en de certaines proportions suffirait-elle à rendre à coup sûr inoffensive l'injection virulente sous-cutanée?

On sait, depuis les travaux de Pasteur, que le tissu cellulaire est peu favorable à la prolifération du microbe de la rage. Dans une lettre à Duclaux, en

d'autres communications. Pasteur (656) signalait les différences observées par lui quant au mode d'inoculation sous-cutanée et quant à l'espèce animale. Ainsi, l'injection du virus rabique sous la peau du chien lui donnait parfois l'immunité, surtout quand les doses étaient fortes ; même en injectant de petites quantités, la rage n'apparaissait qu'assez irrégulièrement. Ces recherches devaient être reprises plus tard par Helman.

Il est d'ailleurs difficile d'établir la gravité absolue de l'inoculation du virus fixe sous la peau, surtout chez les chiens. Ces animaux, achetés dans les fourrières, peuvent avoir été mordus par d'autres bêtes atteintes de rage, et ainsi plus ou moins fortement immunisés contre la maladie. Pour parer à cette cause d'erreur, nous avons procédé à l'inoculation de chiens âgés de quelques mois et n'ayant jamais été en liberté. Six de ces animaux ont reçu sous la peau du ventre et dans les *muscles* de la ceinture abdominale des quantités variant entre 2 et 20 cc. d'une émulsion décimale de virus fixe ; or la moitié, c'est-à-dire trois chiens, ont pris la rage après une incubation d'environ un mois, ceux qui avaient reçu 2, 12 et 16 cc. de l'émulsion bulbaire.

La fréquence suivant laquelle ces animaux prennent la maladie après une inoculation sous-cutanée est très variable suivant les séries : en fixant à 40 p. 100 les réussites, nous pensons rester plutôt en deçà de la vérité.

Dans l'expérience ci-dessus, les trois chiens qui avaient survécu furent éprouvés par une inoculation de virus des rues dans la chambre antérieure deux mois plus tard, *tous résistèrent*.

De son côté, Remlinger, désirant déterminer (755) dans quelle proportion l'inoculation du virus fixe confère

l'immunité aux animaux, procède à des essais sur le chien et le lapin. Ce dernier animal paraît particulièrement sensible à une injection virulente sous-cutanée; mais lorsqu'il n'a pas succombé à la rage, il a acquis un état réfractaire contre l'épreuve intraoculaire. La dose injectée était de 3 à 10 cc. d'une émulsion décimale de virus fixe.

Chez les chiens, qui avaient résisté à l'inoculation sous-cutanée de 6 à 12 cc. d'émulsion à 1 : 10, l'immunité était acquise contre l'épreuve intraoculaire dans la proportion de 33 p. 100 seulement (Remlinger).

Nos premières recherches sur l'action des mélanges virus-sérum contre l'infection rabique remontent à 1902 (548). A cette époque, nous pensions qu'il fallait se contenter de *mélanges neutres* dont le sérum avait été rejeté après centrifugation.

Une émulsion de virus fixe était faite directement dans le sérum antirabique; après vingt-quatre heures, le mélange était centrifugé et le dépôt débarrassé par lavages avec l'eau physiologique de l'excès du sérum. L'inoculation était faite, sous la peau du ventre, à des lapins qui résistaient à l'épreuve intraoculaire pratiquée avec le virus fixe ou le virus des rues, non à la trépanation.

Plus tard, des échecs nous firent penser que les proportions de sérum et de virus fixe, contenues dans un mélange neutre pour le cerveau, ne pouvaient convenir pour donner une immunité solide.

Dans le tableau II, on voit que, sur une série de huit lapins, trois ont pris la rage malgré l'injection de 15 cc. d'un mélange neutre virus-sérum, dont le dépôt avait subi un lavage à l'eau physiologique.

INOCULATIONS DE MÉLANGES NEUTRES V. F. + SÉRUM, APRÈS REJET DU SÉRUM ET LAVAGE DU DÉPOT

ANIMAUX	DATES	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
		cc.			
1. Lapin 2930 gr.	27 septembre	15	V.R. œil	12 octobre	+ 13 octobre
2. — 3280 —	—	—	—	—	R. le 15 novembre
3. — 2860 —	—	—	—		R. le 16 décembre
4. — 2690 —	—	—	—	—	∞
5. 2580 —	—	—	—	—	∞
6. — 2780 —	—	—	—	—	∞
7. — 2930 —	—	—	—	—	∞
8. — 2550 —	—	—	—	—	R. le 28 novembre
9. — 2450 —	—	—	—	—	∞
TÉMOINS					
Lapin nº 33.	»	»	V.R. œil	12 octobre	R. le 29 octobre
— 19.	»	»	—	—	R. le 6 novembre
— 90	»	»	—		R. le 7 novembre
— 26.	»	»	—	—	R. le 24 novembre
— 87.	»	»	—	—	R. le 8 novembre
— 68.	»	»	—	—	R. le 30 octobre
— 84.	»	»	—	—	+ le 20 octobre
— 5.	»	»	—	—	+ le 27 octobre
— 88.	»	»	—		R. le 29 octobre

Nous étions donc conduit à rechercher ce que produirait l'addition à ces mélanges neutres d'une part d'un excès de sérum antirabique, d'autre part d'un excès de virus fixe.

2. **Mélanges avec excès de sérum.** — On ajoute à une émulsion décimale virulente son volume d'un sérum antirabique d'une activité telle qu'il peut neutraliser trente parties de la dilution centésimale de virus fixe. Après vingt-quatre heures de séjour à la glacière, ce mélange est inoculé tel quel, c'est-à-dire avec un grand *excès de sérum*, aux doses indiquées dans le tableau ci-contre. Les cinq chiens éprouvés un mois après au moyen d'une injection de virus des rues dans l'œil prennent *tous* la rage. C'est au même résultat qu'aboutissent les expériences de Remlinger sur les lapins inoculés avec des mélanges contenant un excès de sérum.

Les choses ne se font pas toujours avec la même régularité, et il peut se faire qu'un léger excès de sérum dans un mélange n'empêche pas l'immunisation ; nous avons relaté cette série comme tout à fait typique du rôle joué par un excès considérable de sérum neutralisant. Tout se passe comme si le virus trop vite englobé à la faveur de la substance immunisante n'avait pas le temps de vacciner l'animal. En pareil cas, Remlinger a même vu la rage éclater à la suite de l'inoculation sous-cutanée d'un mélange contenant un excès de sérum.

INOCULATIONS DE MÉLANGES CONTENANT UN EXCÈS DE SÉRUM ANTIRABIQUE

ANIMAUX	DATES	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
1. Fox-terrier ♂	13 avril	20 cc. mél.	V.R. œil	15 mai	R. le 29 juin
2. Griffon	—	40 cc. mél.	—	—	R. le 9 juin
3. Bull.	—	—	—	—	R. le 27 mai
4. Fox-terrier ♀	—	12 cc. V.F. 1 : 10	—	—	R. le 28 mai
5. Chien de rue noir.	—	20 cc. sérum seul	—	—	R. le 30 mai

3. **Mélanges avec excès de virus.** — La plupart de nos essais ultérieurs d'immunisation ont été faits avec des mélanges contenant un excès de virus fixe (551).

Dans une première série, cinq chiens ont reçu 8-10 d'un mélange de 3 gr. de cerveau de passage et de 3 cc. 5 de sérum antirabique, centrifugé après vingt et une heures de séjour à la glacière, et lavé une fois dans l'eau physiologique. Un *seul* chien a succombé à l'épreuve intraoculaire pratiquée cinq semaines environ après la vaccination.

Cette expérience montre encore que des émulsions de virus fixe dans du sérum neuf ou de cerveau normal dans du sérum antirabique n'ont pas eu d'action préventive.

L'essentiel, dans la préparation de ces mélanges avec excès de virus, est de ne pas injecter le sérum, mais de se débarrasser, par un lavage, de la portion de ce liquide non fixée (545) sur la substance cérébrale.

Nous pensons que les résultats peuvent varier énormément, si l'on néglige une telle précaution.

Ainsi, Remlinger (744) obtient d'abord d'excellents résultats avec un mélange exactement neutre. Il cite même une expérience où, injecté sous la peau ou dans le péritoine à doses énormes, un tel mélange « préserve contre l'épreuve sévère de l'inoculation sous-duremérienne. Un lapin de 2 350 gr. reçoit sous la peau, du 3 au 13 février 1905, 240 cc. du mélange VS. Il est trépané le 27 avec du virus fixe et échappe à la rage. L'immunité se maintient du reste pendant fort peu de temps. Le 17 mars, le lapin est trépané à nouveau. Il meurt de rage le 28, au onzième jour. »

INOCULATIONS DE MÉLANGES AVEC EXCÈS DE V. F.. APRÈS CENTRIFUGATION ET REJET DU SÉRUM

(Épreuve après quelques semaines.)

ANIMAUX	DATES	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
1. Caniche noir	16 décembre	10 cc.	V. F. œil	23 janvier	∞
2. Bull-terrier.	—	—	—	—	∞
3. Roquet	—	—	—	—	∞
4. Braque marron. . . .	25 février	8 cc.	V. R. œil	21 mars	R. le 1er avril
5. Chien de rue noir. .	11 août	10 cc.	—	14 septembre	∽
		TÉMOINS			
1. Fox marron.	25 février	7 cc. de V. F. + sér. lapin normal	»	»	R. le 14 mars
2. Ratier bringé.	12 janvier	20 cc. de cerv. Lapin normal et sér. antir.	V. R. œil	15 janvier	R. le 2 février
3. Roquet noir.	»	»	V. F. œil	23 janvier	R. le 14 février
4. Chien jaune.	»	»	V. R. œil	14 septembre	R. le 2 janvier
5. Caniche noir	»	»	—		+ le 17 octobre (passage positif à lapin nº 12)
6. Chien marron.	27 juin	5 cc. sérum antir. traité par V. F.	—	30 juin	R. le 8 juillet

Pareillement, nous n'avons jamais vu de lapin résister à la trépanation à la suite d'injections de VS neutre, et nous nous demandons si le lapin dont Remlinger cite l'observation n'a pas succombé à la première trépanation, avec un retard de dix-huit jours (27 février-17 mars).

Essayés sur un grand nombre de lapins, les mélanges *neutres* inoculés tels quels, c'est-à-dire *sans rejet du sérum*, protègent dans 27 p. 100 des cas, à la dose de 10-40 cc. ; par contre, ils n'ont immunisé aucun des chiens dans les expériences de Remlinger, et cet auteur conclut que, chez les animaux, l'inoculation sous-cutanée de virus-sérum avec *excès de virus* constitue la méthode de choix.

Elle lui a donné 28 p. 100 de survies chez le lapin et 62 p. 100 chez les chiens, qui avaient reçu 20-40 cc. d'un mélange neutre additionné de 6-12 cc. de virus fixe au centième.

4. **Durée de l'immunité.** — Quelle est la durée de l'immunité ainsi acquise? Le tableau montre que, dans une série de sept chiens, quatre ont résisté à l'épreuve intraoculaire pratiquée *six mois* après la vaccination. De plus, ces quatre animaux étaient encore immunisés *onze mois* après elle, puisqu'ils ont bien supporté la deuxième épreuve du 5 mai 1905, ainsi que dix autres chiens vaccinés *douze* et *quatorze mois* auparavant par une ou par deux inoculations.

De tous ces faits nous pouvons dès maintenant conclure à l'action efficace du virus fixe et de lui seul. Le sérum exerce seulement le rôle d'un adjuvant : mélangé avec le virus, il le neutralise suffisamment

INOCULATIONS DE MÉLANGES AVEC EXCÈS DE V. F., APRÈS CENTRIFUGATION ET REJET DU SÉRUM

(*Épreuve après plusieurs mois.*)

ANIMAUX	DATES	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
		cc.			
1. Chien braque.	25 juin 1904	60	V.R. œil	3 décembre 1904	R. le 17 janvier 1905
2. Épagneul nº 15. . . .	—	30	—	3 décembre 1904 5 mai 1905	∞
3. Chien de rue nº 8. . .	—	45	—	3 décembre 1904	R. le 17 décembre 1904
4. Griffon nº 11.	—	30	—	3 décembre 1904 5 mai 1905	∞
5. Chien de rue nº 18. .	—	30	—	3 décembre 1904 5 mai 1905	∞
6. Chien de berger nº 19.	—	30	—	3 décembre 1904 5 mai 1905	∞
7. Épagneul nº 20. . . .	—	40	—	3 décembre 1904	R. le 16 décembre 1904
TÉMOINS					
1. Griffon noir.	»	»	V.R. œil	3 décembre 1904	R. le 15 décembre 1904
2. Epagneul jaune. . . .	»	»	—	—	R. le 16 décembre 1904
3. Caniche noir[1].	»	»	—	—	R. le 15 décembre 1904
4. Noir blanc moucheté.	»	»	—	—	R. le 18 décembre 1904

[1] Ce chien, après plusieurs jours de paralysie rabique très nette, a guéri. On a cité quelques observations analogues.

INOCULATIONS DE MÉLANGES AVEC EXCÈS DE V. F., APRÈS CENTRIFUGATION ET REJET DU SÉRUM

(Épreuve après plusieurs mois.)

ANIMAUX	DATES	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATE DE LA 1re	DATE DE LA 2e	RÉSULTATS
		cc.				
1. Noir frisé nº 10	16 févr. 1904	34	V.R. œil	4 févr. 1905	5 mai 1905	∞
2. Chien noir nº 7	—	34	—	—		∞
3. Caniche noir nº 13	1er avr. 1904 15 avr. 1904	30 40	—	—	—	∞
4. Caniche marron nº 5	1er avr. 1904 15 avr. 1904	25 40	—	—	—	∞
5. Barbet marron nº 6	1er avr. 1904 15 avr. 1904	30 40	—	—	—	∞
6. Loulou noir nº 16	1er avr. 1904 15 avr. 1904	30 30	—	—	—	∞
7. Gros chien marron	29 avr. 1904	30	—	—	—	R. le 30 mai 1905
8. Setter noir, pattes feu	—	30	—	—	—	∞
9. Chien lévrier bringé	—	20	—	—	—	∞
10. Caniche noir	—	30	—	—	—	∞
11. Museau noir, pattes blanch.	—	30	—		—	R. le 30 mai 1905
12. Petit caniche noir	—	20	—	—	—	∞
		TÉMOINS				
1. Bull jaune	»	»	V.R. œil	4 févr. 1905	»	R. le 21 février
2. Chien de rue	»	»	—	—	»	R. le 24 février
3. Chien de rue bringé	»	»	—	—	5 mai 1905	R. le 30 mai
4. Griffon	»	»	—	—		—
5. Terrier noir	»	»	—	—	—	R. le 23 mai

pour le rendre inoffensif sous la peau, en facilitant son englobement avant qu'il n'ait le pouvoir de cultiver dans les filets nerveux. Mais, et nous insistons sur ce point particulier d'une règle très générale sans doute, un excès du sérum, c'est à-dire de substance immunisante inutilisée, agit d'une façon tout opposée au but proposé, probablement en ne laissant pas aux tissus le temps de s'immuniser.

L'intérêt qui s'attache à la préservation contre la rage de l'animal qui suffit à entretenir (552) cette maladie nous a fait rechercher si *deux inoculations* ne seraient pas nécessaires pour créer chez le chien une immunité plus solide encore.

Parmi les animaux nombreux que nous avons injectés avec des mélanges contenant un excès de virus, *jamais* nous n'avons observé un seul cas de rage du fait d'une semblable inoculation. Beaucoup de lapins, de cobayes, de chiens, qui ne figurent pas sur nos tableaux, parce que non éprouvés, ont reçu impunément sous la peau des quantités souvent considérables et répétées de mélanges contenant un grand excès de virus fixe, et nous pensons pouvoir conclure à leur parfaite innocuité, à la double condition d'être préparés vingt-quatre heures avant l'injection et séparés ensuite du sérum par la centrifugation et un lavage à l'eau physiologique.

Dans ces conditions, une telle préparation devient tout à fait précieuse pour la mise en train des animaux, moutons et chèvres, dont on doit poursuivre l'immunisation. A l'Institut Pasteur, où l'on prépare depuis six ans le sérum antirabique, nous utilisons nos mélanges virus-sérum pour mettre en train les

moutons destinés à fournir ce liquide. Au lieu de les immuniser par des injections intraveineuses, d'un maniement délicat, nous pratiquons deux inoculations d'une préparation contenant un excès de virus ayant fixé la substance spécifique du sérum antirabique. Après quelques jours, ces moutons peuvent subir sans danger le traitement bihebdomadaire par le virus fixe pur. Jamais nous n'avons eu d'échec.

5. **Immunisation par deux inoculations.** — Nous avons donc pensé que cette immunisation de l'hypoderme par les mélanges virus-sérum pourrait être appliquée au chien en permettant à cet animal de supporter ensuite sous la peau une injection abondante de virus pur, et voici des expériences basées sur ce procédé, dont les résultats ont été tout à fait satisfaisants. Les premières ont été faites sur des lapins, les autres sur des chiens.

Trois encéphales de lapins de passage (VF) et représentant 29 gr. de substance virulente sont broyés; leur émulsion est faite dans 150 cc. de sérum physiologique. Après l'avoir passée à travers une toile de batiste, on l'additionne de 100 cc. d'un sérum antirabique actif à 1 : 1. Au bout de vingt heures de séjour à la glacière, le mélange est centrifugé, et le culot est dilué, après lavage, dans Q. S. d'eau physiologique pour faire 133 cc., que l'on injecte aux animaux figurés sur le tableau. Dix-sept jours plus tard, deuxième et dernière injection, cette fois avec 5 gr. environ de cerveau rabique pour chacun des six chiens.

Presque tous ils ont présenté, à la suite de cette

INOCULATIONS DE VIRUS-SÉRUM, ENSUITE DE VIRUS PUR, SOUS LA PEAU (LAPINS)

(Épreuve après plusieurs mois.)

ANIMAUX	DATES DE LA 1re INOC.	QUANTITÉS	DATES DE LA 2e INOC.	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
1. Lapin n° 12. . . .	6 juillet	10 cc. V.S.	17 juillet	1gr,25 V.F.	V.F. œil	2 oct.	∞
2. — 14. . . .	—	—	—	—	—	—	∞
3. — 15. . . .	—	—	—	—	—	—	∞
4. — 16. . . .	—	—	—	—	—	—	∞
5. — 24. . . .	—	—	—	—	—	—	∞
6. — 27. . . .	—	—	—	—	—	—	∞
7. — 31. . . .	—	—	—	—	—	—	∞
TÉMOINS							
1. Lapin n° 33. . . .	»	»	»	»	V.F. œil	2 oct.	R. le 7 nov.
2. — 34. . . .	»	»	»	»	—	—	R. le 21 oct.
3. — 35. . . .	»	»	»	»	—	—	R. le 27 oct.

INOCULATIONS DE VIRUS-SÉRUM, ENSUITE DE VIRUS PUR, SOUS LA PEAU (CHIENS)

(*Épreuve après trois mois.*)

ANIMAUX	DATES DE LA 1re INOC.	QUANTITÉS	DATES DE LA 2e INOC.	QUANTITÉS	ÉPREUVES	DATES	RÉSULTATS
1. Fox-terrier fauve. .	20 mars	20 cc. V. S.	6 avril	12 cc. V. F.	V.R. œil	10 juin	∞
2. — blanc. .	—	—	—	—	—	—	∞
3. Griffon	—	—	—	—	—	—	∞
4. Braque	—	—	—	20 cc. V. F.	—	—	∞
5. Chien de rue noir.	—	—	—	16 cc. V. F.	—	—	∞
6. Fox-terrier jaune. .	—	—	—	12 cc. V. F.	—	—	∞
TÉMOINS							
1.	»	»	»	»	V.R. œil	10 juin	R. le 20 juin
2.	»	»	»	»	—	—	R. le 22 juin
3.	»	»	»	»	—	—	R. le 20 juin
4.	»	»	»	»	—	—	R. le 24 juin
5.	»	»	»	»	—	—	R. le 3 juill.

inoculation, des indurations, dues à l'absence de sérum et probablement aussi à l'espèce très éloignée, le lapin, qui avait fourni la matière cérébrale.

Ainsi que l'indique le tableau, les six chiens ont tous résisté à une épreuve intraoculaire faite trois mois plus tard; aujourd'hui encore (juin 1908) ils se portent bien.

6. **Conclusions.** — Un des caractères généraux de l'immunisation antirabique des animaux par les mélanges virus-sérum est de s'établir rapidement : tandis qu'après les vaccinations pastoriennes il faut une quinzaine de jours pour permettre aux animaux d'être immunisés, nous voyons ce nouveau traitement leur conférer une immunité rapide. Remlinger, en effet, a montré (744) qu'une dose de 60 cc. de virus-sérum pouvait préserver le mouton de la rage, trois jours encore après une infection virulente intraoculaire, ce qui lui fait conclure que le traitement des animaux mordus réussirait sans doute cinq à huit jours après l'accident.

Mais si notre procédé d'immunisation offre un intérêt pratique, ce dont nous sommes, quant à nous, absolument persuadé, cet intérêt semble résider surtout dans la possibilité de vacciner préventivement les animaux.

En l'absence d'une application rigoureuse des mesures de police sanitaire, en particulier de l'abatage des chiens *errants*, il serait profitable de pouvoir vacciner rapidement, au moyen de deux inoculations, les chiens *déclarés*.

Dans la transmission de la rage, le péril vient moins

des animaux que l'on sait avoir été mordus que de ceux qui l'ont été à l'insu de leur maître : semblable danger disparaîtrait pour les chiens vaccinés.

Si nos premières expériences nous ont montré (p. 213) que l'immunisation pouvait persister, dans certains cas, douze mois et plus, il est à supposer que notre nouveau procédé par deux inoculations vaccinantes sera doué d'une efficacité plus longue et plus générale. Et s'il est prouvé que des chiens ainsi immunisés résistent un an plus tard à une épreuve intraoculaire, *a fortiori* ils seront vaccinés contre *toute morsure* rabique.

CHAPITRE XIX

NATURE DU VIRUS RABIQUE

HISTORIQUE —
HYPOTHÈSES SUR LA NATURE DU VIRUS RABIQUE —
LE PARASITE DE LA RAGE EST-IL UN PROTOZOAIRE OU BIEN
UNE BACTÉRIE ?

Si les découvertes de Pasteur sur la rage témoignent de la fécondité de la méthode expérimentale, elles ne laissent pas que de surprendre quand on se rappelle qu'elles ont été faites sans rien connaître de la nature même du virus rabique. Aujourd'hui encore, pour définir ses propriétés biologiques, expliquer le mécanisme de son action pathogène, suivre les modifications de sa virulence, interpréter les lésions produites par sa culture au sein des centres nerveux, proposer une théorie des vaccinations antirabiques, nous sommes obligés de raisonner par analogie avec ce qui se passe pour les microorganismes connus.

Maintenant que nous avons appris à connaître les propriétés du virus rabique, nous devons rechercher quelle est l'hypothèse sur sa nature qui s'accorde le mieux avec elles ; ensuite nous pourrons suivre les

nombreuses tentatives faites pour obtenir *in vitro* une culture de l'agent pathogène de la rage.

1. **Historique.** — Les caractères cliniques de la maladie la rapprochaient d'autres infections déjà étudiées. A l'époque où Davaine venait de découvrir la bactéridie charbonneuse dans les humeurs, Hallier cultivait le sang des animaux enragés ; son fameux « Lyssophyton » était une impureté ; plus tard, Polli annonça que la salive contenait des infusoires.

Lorsqu'on apprit le siège réel du virus rabique, on se mit à examiner avec soin les centres nerveux. Au laboratoire de Pasteur, l'attention fut d'abord attirée par des granules analogues à des cocci, dans les émulsions de moelle et de cerveau rabiques. Les recherches de Roux, Gibier, furent bientôt suivies de celles de Fol, qui crut distinguer sur des coupes de moelle, dans les espaces de la névroglie, ainsi qu'entre les cylindraxes, des granulations analogues, vraisemblablement dues à une dégénérescence des cellules nerveuses.

Plus tard, Rivolta, Babes, essayaient de cultiver des fragments de moelle rabique sur de la gélose : l'injection au lapin et au cobaye donnait quelquefois la rage. Il est aujourd'hui démontré que sur ce milieu les parcelles du tissu rabique avaient conservé leur virulence, et qu'il ne s'agissait nullement d'une multiplication. Babes signalait encore dans ces cultures des microorganismes variés, coccus, bacilles, éléments ovoïdes.

Motte et Protopopoff, de leur côté, prétendaient avoir découvert dans la moelle allongée des loups atteints

de rage, de courts bâtonnets, dont l'inoculation provoquait l'infection rabique.

Plus récemment (1896), Bruschettini, partant de cette idée que le microbe de la rage exige, pour se développer, des produits entrant dans la composition chimique du tissu nerveux, avait préparé une gélose additionnée de lécithine et de cérébrine, extraites des cerveaux du chien ou du lapin (145). Sur ce milieu, il ensemençait des parcelles de bulbe d'un animal tué par le virus fixe. Après vingt-quatre à trente-six heures d'étuve, on voyait apparaître des colonies confluentes, très petites, transparentes, à peine visibles à l'œil nu, semblables à des gouttelettes de rosée, et dépassant légèrement le niveau de la gélose; il était facile de les réensemencer et d'obtenir des générations successives. A un fort grossissement, ces colonies se montraient irrégulièrement dentelées sur leur contour avec une zone sombre au centre. Elles étaient constituées par des amas de bacilles courts, très petits, trapus, se colorant aisément par le Ziehl et le bleu de Lœffler, colorations qui faisaient apparaître au centre une zone claire, rappelant le diplocoque de Fraenkel.

L'injection intracérébrale des cultures sur gélose ou en bouillon au cerveau, additionnées de glucose et de glycérine, tuait le lapin en cinq à huit jours avec des signes de paralysie; le bulbe inoculé transmettait la rage en série; enfin sur les coupes et les frottis de substance cérébrale, on retrouvait les formes décrites de la bactérie.

On sait aujourd'hui que ces microorganismes n'ont rien à faire avec le parasite de la rage.

2. **Hypothèses sur la nature du virus rabique.** — Maintenant que nous avons terminé cet historique des recherches bactériologiques entreprises sur la rage, nous devons, avant de passer aux travaux actuels, éliminer successivement différentes hypothèses qui ont été faites sur la nature du virus rabique.

Le caractère essentiel, qui différencie les virus animés d'avec les ferments, est leur fécondité indéfinie. Tant qu'il rencontre la substance nutritive nécessaire à sa vie, un microorganisme se reproduit; les diastases ne le peuvent pas. Mais comme l'étude approfondie de celles-ci a montré qu'en agissant elles ne se détruisent pas toujours et se retrouvent, leur œuvre terminée, toutes prêtes à en recommencer une nouvelle, on s'est demandé si cette *immortalité* des enzymes ne permettrait pas d'expliquer les propriétés du virus rabique; si, en un mot, il ne s'agirait pas, dans la rage (Högyès), d'une *toxine* d'une puissance indéfinie, ou bien capable de puiser chaque fois, au contact du tissu nerveux, l'énergie pour des actions nouvelles.

Des diastases, substances qui n'exigent aucune dépense extérieure pour accomplir leurs transformations chimiques, puisque celles-ci sont faites avec dégagement de chaleur, on a donné des images accessibles, en les comparant par exemple à une allumette en état d'ignition permanente et qui pourra servir à allumer un nombre indéfini de feux. Il n'en est pas moins vrai que l'action diastasique finit toujours par se *ralentir* et *cesser*.

La perpétuité dans la nature d'une maladie telle que la rage, son incubation toujours extrêmement longue dans les conditions naturelles de sa transmis-

sion, les modifications dans l'activité du virus rabique, nous paraissent constituer autant de caractères que ne saurait expliquer une hypothèse basée exclusivement sur la présence d'une toxine ou d'un poison quelconque, analogue aux enzymes.

D'autre part, depuis quelques années, on s'est livré dans plusieurs laboratoires à l'étude d'une maladie très intéressante, le cancer des souris, et l'on a reconnu que les éléments cellulaires de cette tumeur se comportaient comme de véritables parasites, puisque, à la condition d'être introduite intacte et tout entière dans les tissus d'une souris neuve, une cellule cancéreuse pouvait provoquer chez elle l'apparition d'une tumeur de même nature.

On peut ainsi se demander, à propos de l'infection rabique, si les éléments du tissu nerveux ne pourraient pas conserver indéfiniment une virulence acquise à la suite de transformations chimiques spécifiques (Högyès), dont la nature nous est encore inconnue, la *cellule* nerveuse se comportant elle-même comme un véritable *parasite*.

Cette hypothèse ne paraît pas soutenable. Pour transmettre la rage, il n'est pas du tout nécessaire de respecter l'intégrité des cellules, comme pour le cancer des souris ; non seulement on peut broyer pendant longtemps la substance nerveuse, mais dans certaines conditions, l'émulsion cérébrale a conservé sa virulence après avoir passé à travers du papier, ou même à travers des bougies très serrées.

Cette dernière considération, le passage du virus rabique à travers les filtres, nous paraît devoir mettre un terme à ces hypothèses, et nous faire admettre que

la rage est due à un microorganisme toujours présent dans les centres nerveux des animaux rabiques.

Pour certains auteurs, la découverte des *corpuscules de Negri* permettrait de donner une forme concrète au microorganisme auquel est due la rage, et, comme nous allons le voir, on a cherché à concilier la morphologie du prétendu parasite de Negri avec la *filtrabilité* du virus rabique.

On se rappelle (chap. IX) en quoi consiste la découverte du savant italien. Il a décrit, dans le système nerveux de l'homme et des animaux morts de rage, des corpuscules intraprotoplasmiques spéciaux, qu'on ne retrouverait jamais en dehors de cette maladie. Ces corpuscules, toujours intracellulaires, se rencontrent surtout dans les cellules pyramidales de la corne d'Ammon, ainsi que dans celles du cervelet (éléments du Pürkinje).

Dans une note postérieure de deux ans à sa première communication, Negri annonçait avoir trouvé des formes de transition entre les deux types de formations internes, les gros corpuscules granuleux et les petits, réfringents. Il insistait sur un nouveau stade de son parasite, caractérisé par des formes visibles surtout dans l'écorce cérébrale des bovidés. Ces inclusions, au lieu de présenter, ainsi que celles reconnues jusqu'ici, deux substances, l'une nucléaire et l'autre comparable à du protoplasma, ont un aspect exclusivement granuleux et dû à une multitude de très petits corpuscules réfringents qui les remplissent en entier.

Ceux-ci mesurent moins de 1 μ dans leur plus grande dimension ; ce sont des filaments courts et grêles, rarement droits, mais plutôt recourbés en

demi-lune, falciformes ou en virgule. L'hématoxyline au fer, de Heidenhain, les colore en bleu sombre.

Ces corpuscules sont, pour Negri, les *spores* de son parasite, et leur petitesse explique le passage possible du virus rabique à travers les bougies.

Bien qu'il soit particulièrement difficile de faire comprendre, au moyen d'images, la signification que Negri attribue aux corpuscules endocellulaires de la rage, nous avons, grâce à l'amabilité du savant professeur de l'Université de Pavie, fait reproduire une série de microphotographies montrant les « parasites ». Ils ont été colorés sur les coupes par la méthode de Romanowsky qui met bien en évidence les noyaux, la chromatine du « parasite », ainsi que la façon dont se comportent ces noyaux.

En 1, on voit le « parasite » sous l'apparence d'un corpuscule central volumineux et fortement coloré, d'aspect homogène. Tout autour de lui, de nombreux amas nucléaires plus petits, de forme régulière, d'aspect homogène et entourés d'un cercle incolore très net.

En 2, 3, on voit, au lieu d'un amas unique à l'intérieur du « parasite », de petits corpuscules irréguliers.

La figure 5 représente le « parasite » contenant diverses formations de diamètre variable ; dans quelques-unes, la chromatine est disposée en corpuscules bien individualisés.

Les figures 6, 7, 8 représentent chacune une formation centrale volumineuse, sous forme d'une tache plus obscure sur le fond du corps du « protozoaire ». Ces formations peuvent contenir des amas chromatiques nettement différenciés, ronds ou ovoïdes, de grandeur presque uniforme.

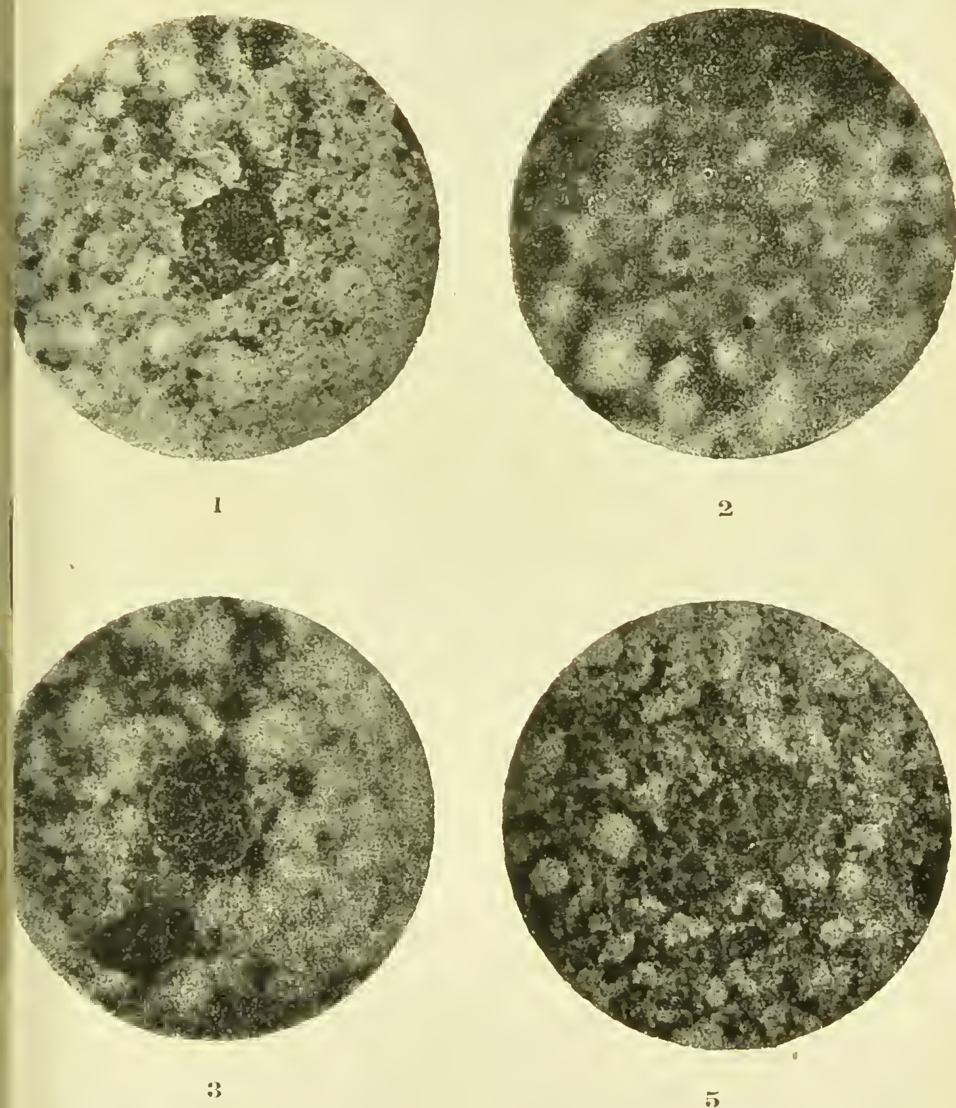
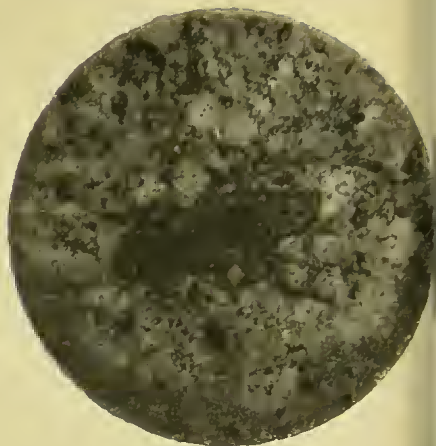


Fig. 9.

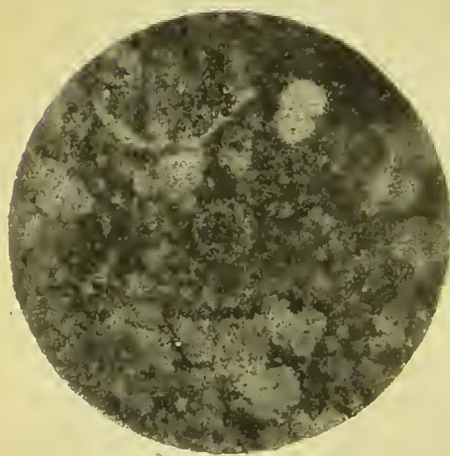
(Reproduite d'après des microphotographies des *Rendiconti della R. Accademia dei Lincei* t. XVI, fasc. 9.)



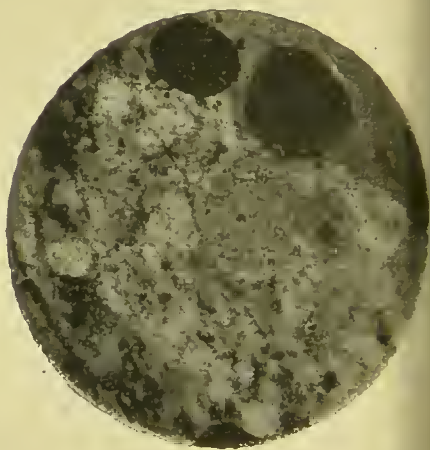
6



7

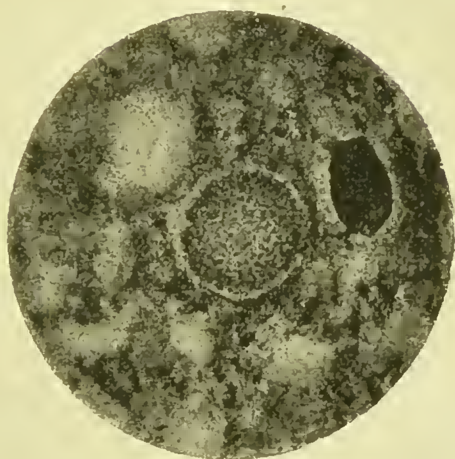


8



10

Fig. 9 (*suite*).



11

Volpino arrive à une conclusion analogue à celle de Negri.

Pour lui, les corpuscules de Negri représentent bien le véritable parasite de la rage. Par la double coloration au picrocarmin et au bleu de méthylène, Volpino montre dans leur structure certaines modifications qu'il interprète aussi dans le sens d'un cycle évolutif probable. Ainsi, pour cet histologiste, les corps les plus simples se présentent sous la forme d'un petit anneau de substance teinte en jaune, renfermant un corpuscule formé par deux substances, l'une se colorant en rouge et limitant le contour du corpuscule, l'autre, granule à peine visible, d'un bleu foncé et située tantôt à la périphérie, tantôt au centre du corpuscule. Volpino a trouvé ces deux formes dans la corne d'Ammon de deux chiens inoculés par trépanation et sacrifiés au début des premiers symptômes rabiques.

Le stade ultérieur serait représenté par le développement du corps de Negri et de la substance chromophile bleue du corpuscule central.

A un stade encore plus avancé, celle-ci se fragmente et se dispose régulièrement à la périphérie du corpuscule. A ce moment, on peut voir apparaître dans la substance fondamentale, teinte en jaune, des formations de Negri, de petites granulations souvent allongées et qui se colorent en bleu, comme la substance chromophile du corpuscule central. A ce stade, cette dernière ne tarderait pas à sortir en dehors de lui, sous la forme de petits bâtonnets disposés tout autour comme les rayons d'une roue, pour, plus tard encore, se montrer à la périphérie du corps de Negri lui-même. D'après Volpino, ces petits bâtonnets une fois libérés peuvent aller infecter d'autres cellules nerveuses et recommencer leur cycle évolutif : ils représenteraient le *stade filtrable* du virus rabique.

D'autres savants ont cherché de nouvelles preuves de la nature parasitaire des corpuscules de Negri et du cycle évolutif du parasite de la rage dans la façon dont ils se comportent vis-à-vis de la chaleur, de la dessiccation, de la putréfaction, de la vapeur d'eau.

Bertarelli constate, dans les corpuscules de Negri, certaines modifications survenues sous l'influence de la dessiccation et de la chaleur, et cependant la virulence des tissus ainsi exposés était pleinement conservée.

En opérant sur du virus fixe, inoculé à des lapins par trépanation, di Vestea arrive (237) aux résultats suivants : le virus filtré conservé tel quel dans l'eau ou en milieu glycériné, à l'abri des contaminations, dans

l'obscurité, au contact de l'air ou dans le vide, perd sa virulence beaucoup plus vite que dans le cerveau rabique, même en voie de putréfaction, ou dans des morceaux de cerveau conservés dans la glycérine. La température de 50° stérilise en 10′ le filtrat rabique ; dans l'émulsion mère, le virus rabique résiste 20′ et même 30′ à 50°. Si l'on ajoute 20 p. 100 de glycérine au filtrat, un chauffage de 10′ à 45° est suffisant pour détruire le virus ; l'émulsion mère, additionnée de glycérine dans la même proportion, est encore virulente après un chauffage de 10′ à 50°.

La même température qui détruit immédiatement le virus rabique dans le filtrat, peut agir pendant deux heures sans pouvoir le détruire dans l'émulsion mère. Notons en passant que, pour ses observations sur la conservation du virus dans les filtrats aqueux ou hydro-glycériques, l'auteur se contente de comparer ses résultats avec ce qu'on connaît sur la conservation du virus rabique dans le cerveau tel quel, ou dans les morceaux de cerveau conservés dans la glycérine. Il n'a fait d'essais témoins avec les émulsions mères que dans ses expériences sur la résistance à la chaleur et à la congélation.

Il se croit cependant autorisé à conclure non seulement que les filtrats rabiques ne renferment pas le virus rabique tout entier, mais aussi, en se basant surtout sur l'action de la glycérine, que l'agent spécifique de la rage doit très probablement être un *protozoaire*, dont les formes jeunes et filtrables seraient beaucoup plus sensibles à l'action nuisible de la glycérine que les formes adultes non filtrables.

3. **Le parasite de la rage est-il un protozoaire ?** — Ainsi donc, l'étude histologique du cerveau des animaux rabiques permettrait de conclure à la nature parasitaire des formations de Negri. De plus, les transformations qu'elles paraissent présenter seraient une preuve en faveur du *cycle évolutif* du parasite ; pour ces motifs, et pour d'autres que nous avons vus, le microorganisme de la rage serait un protozoaire.

Ces considérations n'ont pas manqué de déterminer la conviction de plusieurs savants, et Otto Heller (412) donne ainsi les raisons qui l'empêchent de classer le microorganisme de la rage parmi les bactéries.

D'abord les corpuscules de Negri, qui rappellent d'une façon si frappante l'aspect des protozoaires, présentent des variétés morphologiques et des transformations que l'on ne saurait expliquer par quelque processus pathologique de dégénérescence. Les éléments basophiles, en particulier, découverts par Volpino, ne peuvent être autre chose qu'une des formes d'un protozoaire.

Comment, d'autre part, concilier, autrement qu'en admettant un cycle évolutif spécial, la présence constante des corpuscules de Negri dans les cerveaux rabiques avec la propriété que présente le virus de passer à travers certains filtres infranchissables pour un microbe, le vibrion cholérique par exemple? Or nous ne trouvons parmi les bactéries connues, pourtant déjà si nombreuses, aucune espèce qui présente des formes d'évolution aussi dissemblables.

Enfin la résistance si extraordinaire du parasite de la rage à la putréfaction, à l'action de la glycérine, n'est pas en faveur de sa nature bactérienne. Faut-il ajouter

que personne n'est parvenu à le cultiver, de même que beaucoup de protozoaires?

Comme on le voit, l'argumentation de Heller repose sur une pétition de principe, à savoir que certaines figures, dans les corpuscules de Negri, représentent les formes *visibles* d'un *microorganisme*. Nous avons vu, au contraire, qu'il n'est pas possible d'admettre semblable interprétation de ces lésions, qui, jusqu'à un certain point, sont cependant caractéristiques de la rage.

Là où se rencontrent les formations de Negri, se trouve aussi le microorganisme de la rage, mais sous une forme *invisible, ultramicroscopique* : telle est l'explication que l'on doit donner de certaines expériences, notamment de celle d'Amato. Cet auteur inocule, sous la dure-mère de plusieurs lapins, des fragments de corne d'Ammon riches en corpuscules de Negri, puis il sacrifie ces animaux à des intervalles variés. Il constate que les formations de Negri persistent au sein des fragments déposés à la surface du cerveau vivant, mais que les parties sous-jacentes de celui-ci n'en contiennent pas, tout en étant néanmoins virulentes. D'Amato en tire cette conclusion (13) que le microorganisme représenté par certaines formations de Negri offre dans son cycle évolutif plusieurs stades, dont une forme, très petite, commence l'infection. Interprétation défectueuse, pensons-nous. Le corpuscule de Negri contenait les parasites, invisibles, du microorganisme, et ce sont eux qui ont infecté le cerveau sous-jacent, pour y reproduire plus tard les lésions corpusculaires décrites par le savant italien.

Heller, après avoir interprété ces formations comme des manifestations de stades différents du parasite,

cherche à expliquer aussi les modifications dans la virulence de la rage par l'hypothèse de cycles évolutifs.

D'après lui, le parasite de cette infection aurait deux stades de développement : l'un, celui qui assure la perpétuité de la rage dans les conditions naturelles, c'est le virus des rues; l'autre, celui qui se développe à la suite de nombreux passages par le cerveau du lapin, c'est le virus fixe.

Heller n'hésite pas d'ailleurs à admettre pour le parasite de la rage une troisième inconnue, un refuge mystérieux dans la nature, puisque l'organisme du chien ne posséderait pas tout ce qui est indispensable à la vie de ce microorganisme.

Nous avons déjà étudié cette question et montré (p. 24) que les expériences sur lesquelles s'appuie Heller n'autorisent pas semblable interprétation. Loin de perdre sa virulence en passant par l'organisme du chien, le virus des rues tend au contraire à l'exalter, en se transformant en un virus fixe, tout comme après de nombreux passages par le cerveau des rongeurs. Nos recherches sur cette question ont démontré encore que la forme furieuse de la rage due à l'inoculation au chien d'un virus des rues ne se perdait pas, mais se conservait pendant un grand nombre de passages.

Nous avons suffisamment développé les raisons pour lesquelles on ne saurait voir dans les corpuscules de Negri le parasite de la rage.

Tout récemment, M. Manouelian[1] s'est demandé si *normalement* certaines cellules en voie de dégénérescence ne présenteraient pas des formations internes

[1] Note sur l'existence des produits de dégénérescence cellulaire rappelant les corps de Negri. (*C. R. Ac. Sc.* 24 février 1908.

rappelant les corps de Negri. Il s'est adressé à l'étude de la spermatogénèse chez le rat, le cobaye, le lapin, et voici les résultats de ses recherches :

« On sait que, lors de la transformation des spermies de la forme spermatide à la forme spermatozoïde, le reste du corps cellulaire ne prend pas part à cette transformation ; il est destiné à disparaître. On y observe alors des corpuscules très fins et pâles, qui deviennent de plus en plus volumineux et se colorent mieux. Bientôt ces lobes protoplasmiques en train de dégénérer perdent la netteté de leur contour et finissent par se détacher des spermatozoïdes. On les désigne alors sous le nom de *corps résiduels*. Ces corps sont enveloppés d'une substance incolore et contiennent, parmi une masse homogène, une ou plusieurs sphérules qui, à leur tour, renferment de tout petits corpuscules. D'autres corps résiduels renferment parmi leur masse simplement de fins corpuscules.

Comme les corps de Negri, qui eux aussi sont entourés par une masse incolore, ces corps se colorent en rouge par la méthode de Mann, quelquefois aussi en bleu. Comme ceux de Negri, dans la méthode à l'hématoxyline au fer, ces corps se laissent décolorer très difficilement, et ils présentent comme ceux-ci une coloration brunâtre après la fixation au Flemming.

Le processus dégénératif se poursuivant toujours, chaque corps présente un grand nombre de dépressions à sa surface et des vacuoles dans son intérieur. Et comme en ce moment le syncytium sertolien commence à se rétracter, les corps résiduels, qui se trouvent incorporés dans ce syncytium, sont entraînés vers la couche génératrice du tube séminifère. Ainsi phago-

cytés, ils se colorent encore en rouge par la méthode de Mann, mais un grand nombre se colorent en rouge violacé ou en bleu de plus en plus pâle. En ce moment l'acide osmique les noircit plus complètement.

Enfin ces corps cessent d'être colorables par la méthode de Mann. On peut les colorer en noir par l'acide osmique, en même temps que d'autres substances que le syncytium élabore. La phagocytose de ces éléments est terminée.

Or les petites formes du début qui apparaissent dans le lobe protoplasmique des spermatides *rappellent* par leur forme et les réactions histo-chimiques les corpuscules fins qu'on observe dans la rage des rues et surtout ceux que nous avons décrits dans la rage à virus fixe. Quant aux corps plus volumineux, ils rappellent ceux de Negri dans la rage des rues. »

4. **Le parasite de la rage est-il une bactérie ?** — Pour d'autres savants, le microbe rabique apparaît comme un microorganisme *ultramicroscopique*, voisin par conséquent de ceux de la péripneumonie, de la peste bovine, de la clavelée, de la peste aviaire, de la *horse sickness*, de la fièvre jaune, etc., microbes qui tous ont une épaisseur leur permettant de traverser les bougies. De plus ces auteurs pensent que le parasite de la rage n'est pas un protozoaire, mais doit être rangé parmi les *bactéries*. Voici les considérations principales qui leur permettent de défendre cette hypothèse.

Les protozoaires pathogènes connus sont limités à un petit nombre d'espèces animales ; le microbe de la rage, au contraire, s'étend à un *très grand nombre d'espèces*, pour lesquelles il se montre pathogène.

depuis les oiseaux, peu sensibles à son action, jusqu'aux mammifères, tous également aptes à subir l'infection rabique. Parmi ceux-ci il suffit de citer l'homme, le singe, le chien, le chat, le loup, le renard, le cheval, l'âne, le mulet, les bovidés, le mouton, la chèvre, le porc, le cerf, le daim; on a observé des cas de rage chez le chacal, le blaireau, la fouine, le rat; enfin les mammifères usuels des laboratoires peuvent tous être infectés expérimentalement.

Les maladies à protozoaires sont d'ordinaire limitées à une ou à *quelques régions* du globe; la rage, au contraire, exerce ses ravages dans tous les climats, sous toutes les latitudes. Les pays comme l'Australie, le Royaume-Uni, qui de nos jours en sont préservés, doivent cette immunité à leur situation insulaire et à l'application d'une législation sévère.

En Angleterre, par exemple, aucun chien ne peut être débarqué s'il n'a subi une quarantaine.

Avant l'édiction de ces lois hygiéniques, ces pays ont eu, tout comme ceux du continent, à souffrir du fléau qui souvent a régné sous forme de véritables épidémies, dont Flemming et Gordon ont dressé une liste remontant au XIIIe siècle.

Si, à notre époque, la rage a diminué de fréquence grâce à la disparition graduelle des espèces sauvages, elle ne cesse pas cependant d'être entretenue soigneusement dans certains pays, particulièrement en France, par la complaisance des autorités chargées de la police des animaux domestiques. Qu'un État, comme l'Allemagne, applique la législation très rigoureuse inscrite dans les codes des nations civilisées, et la rage disparaît presque totalement de la surface du territoire, où n'appa-

raissent plus que des cas isolés, dus à des animaux ayant franchi la frontière.

Pareil état de choses ne se remarque pas pour les maladies à protozoaires. Elles sont localisées à un territoire bien limité, et leur disparition est le plus souvent due à des mesures de protection efficaces contre les vecteurs du parasite, le plus souvent contre certaines espèces *d'insectes*.

Telles sont les principales objections des savants qui admettent la nature bactérienne du virus de la rage. Mais il faut bien savoir qu'elles ne répondent pas à la majorité des faits constatés dans les autres maladies à protozoaires. Ainsi les protozoaires pathogènes connus ne sont pas tous limités à un petit nombre d'espèces animales et à certaines régions du globe : par exemple, *Tr. Lewisi* se rencontre chez le rat, dans tous les pays et sous toutes les latitudes. Le Nagana est dû à un trypanosome qui se montre pathogène pour tous les mammifères, l'homme excepté, et aussi, plus faiblement d'ailleurs, pour les oiseaux.

Il reste un caractère différentiel assez important en apparence, c'est celui tiré de la présence d'un deuxième hôte indispensable, semble-t-il, pour perpétuer les maladies à protozoaires.

Cet hôte paraît manquer dans l'histoire de la transmission de la rage, car il suffit qu'un pays prenne des mesures protectrices contre les chiens pour voir la rage disparaître de la surface de son territoire. Au contraire, il semble bien que la plupart des infections à protozoaires soient entretenues par le double concours d'un parasite animal et d'un invertébré qui lui sert d'hôte, et par lequel se trouve assurée une phase nécessaire de l'évolution dans la vie du protozoaire.

Cependant, de divers côtés, on tend assez à admettre que les microorganismes animaux sont susceptibles, au moins pour quelques-uns d'entre eux, d'infecter l'organisme d'un vertébré *directement* et sans hôte intermédiaire. Aujourd'hui on a de bonnes raisons pour admettre que la dourine est transmise *directement* à l'occasion de l'acte naturel du coït. Pareillement, le professeur Koch tend à reconnaître que la maladie du sommeil peut sévir dans des régions dépourvues de glossines, c'est-à-dire peut être transmise d'homme à homme *directement* et sans l'intermédiaire obligé de la tsétsé.

Envisagée au point de vue contamination, la rage pourrait donc être, par analogie, rapprochée de ces infections à protozoaires, et qui peuvent se transmettre directement, sans le concours d'un hôte intermédiaire. Peut-être, dans des temps très lointains, la rage était-elle transmise par un parasite de l'homme ou du chien; puis des adaptations se sont faites du virus rabique, par suite desquelles sa vie entière a pu évoluer dans les centres nerveux d'un mammifère.

Ce ne sont là que des hypothèses; mais, récemment, elles paraissent avoir acquis une certaine valeur avec les travaux de Prowazeck, Landsteiner, von Eisler, sur l'action de la *saponine* sur le virus rabique.

Cette substance n'exerce aucun pouvoir destructeur ou atténuant sur la plupart des bactéries connues, c'est-à-dire sur les microbes végétaux; au contraire, elle affaiblit ou même neutralise la virulence des microbes animaux, des trypanosomes, des spirochètes, et aussi *celle du virus de la rage*. En outre, de même que les propriétés hémolytiques de la saponine se trouvent

empêchées par la cholestérine, de même aussi ce dernier produit arrête l'action neutralisante exercée par la saponine sur le virus rabique. Si l'on rapproche de ces phénomènes chimiques ceux relatifs au pouvoir de la bile, des sels biliaires, à la fois sur le virus rabique et sur les protozoaires, ainsi que les faits concernant l'innocuité de ces mêmes produits sur les bactéries, le pneumocoque excepté, on conçoit qu'il y ait en ce moment un grand nombre de biologistes pour penser que le microorganisme de la rage appartient aux protozoaires, parmi lesquels il pourrait être rangé à côté de ceux qui peuvent se passer d'un deuxième hôte.

Le microbe de la rage n'a pu encore être cultivé sur un milieu artificiel, et il peut se faire que cette impossibilité d'obtenir sa culture *in vitro* vienne de ce qu'il exige de la matière vivante. Envisagé à ce point de vue, le microorganisme spécifique de la rage nous apparaît comme le type du *parasite*, qualité opposée à celle de *saprophyte*, dénomination réservée aux bactéries qui se contentent, pour se développer, de la substance organique morte ou de ses produits de décomposition.

Nous connaissons déjà d'autres microbes, également incapables de cultiver sur nos milieux artificiels, des bactéries visibles comme celle de la lèpre, des micro organismes ultramicroscopiques comme celui de la fièvre aphteuse; d'autres s'y cultivent très difficilement, comme le gonocoque. Ils ont un caractère commun à beaucoup d'autres espèces, celui de ne pas exister dans la nature à l'état de liberté Ce sont des microbes *paratrophes*, comme disent les bactériologistes allemands; le microbe de la rage devrait être rangé dans cette

catégorie, c'est un parasite qui n'existe pas en dehors de l'organisme animal.

Pour cette raison, il ne se présente pas à notre étude comme possédant des formes de résistance, des *spores*; aucun microbe pathogène, d'ailleurs, n'en produit dans les organes des animaux, mais seulement lorsque les conditions vitales deviennent défavorables pour lui. Il ne paraît pas douteux que tous les microbes puissent donner des spores. Peut-être celui de la rage présenterait-il aussi des formes de résistance s'il pouvait être cultivé en dehors de l'organisme.

CHAPITRE XX

NATURE DU VIRUS RABIQUE

LA TOXINE RABIQUE ET LES POISONS DE LA SUBSTANCE NERVEUSE NORMALE — LE VIRUS FIXE ET LE VIRUS DES RUES — LES DEUX FORMES CLINIQUES DE LA RAGE — LA CULTURE DU VIRUS RABIQUE.

Les essais entrepris pour isoler un poison des centres nerveux d'animaux rabiques remontent déjà loin. En 1889, Anrep annonçait avoir préparé une ptomaïne qui, à la dose de 0,01-0,05 mgr. sous la peau, provoquait des symptômes rabiformes. A la même époque, de Blasi et Russo-Travali observaient des accidents paralytiques chez des chiens qui avaient reçu de grandes quantités de filtrat rabique; cependant leur cerveau n'était pas virulent.

Babes avait rapproché des enzymes le poison qu'il préparait en filtrant sous une forte pression ou en dialysant des émulsions cérébrales virulentes : il provoquait chez le chien, le cobaye, le lapin, de la fièvre, de la paralysie avec hyperesthésie, et enfin la mort.

1. **La toxine rabique et les poisons de la substance nerveuse normale.** — Tous les expé-

rimentateurs ont pu observer des symptômes analogues, en introduisant dans l'organisme animal des émulsions rabiques filtrées à travers une bougie Berkefeld ou une bougie Chamberland. On a toujours pensé, avec Pasteur, que le virus rabique devait être un microorganisme ultramicroscopique, et on s'est longtemps livré à la filtration des émulsions virulentes avant de réussir à le faire passer à travers une bougie. Nous-même, au cours d'essais analogues, nous avions observé des troubles paralytiques chez les animaux, sans que leur bulbe se montrât virulent. Nous avons déjà insisté suffisamment sur ces faits pour ne plus y revenir.

La présence de la toxine rabique n'a pas encore été démontrée par la méthode expérimentale, et la plupart des accidents qui ont été attribués à cette toxine peuvent tout aussi bien relever des poisons qui entrent dans la composition chimique de la substance nerveuse. Nous avons montré comment il est possible (546) de les isoler, soit par filtration simple, soit par dessiccation, soit enfin par précipitation du filtrat au moyen d'un sel neutre, tel que le sulfate d'ammonium pur (553).

Les troubles morbides qui succèdent à l'inoculation de ces poisons varient, suivant qu'ils ont été introduits sous la peau, dans les veines, ou bien directement au contact de la cellule cérébrale.

Nous le répétons, étant donnée la toxicité de certains produits normaux de la substance nerveuse, il est difficile de faire la part qui revient à la *toxine rabique* dans les accidents provoqués par l'injection de filtrats de cerveau virulent.

Mais tout ce que nous savons sur les propriétés fixatrices de la matière cérébrale vis-à-vis d'une autre toxine, celle du tétanos, nous permet de supposer que la toxine rabique doit être retenue énergiquement par les cellules nerveuses.

Ceci étant posé, voici quelques-unes des nombreuses recherches que nous avons entreprises sur cette question.

Si la toxine rabique est fixée sur les éléments nerveux, il y a lieu de penser qu'elle ne circule pas dans les humeurs des animaux rabiques. De fait, on peut inoculer leur *sang* sous la peau, dans les veines, ou dans le cerveau lui-même, sans provoquer aucun phénomène d'intoxication. Paul Bert n'avait-il pas transfusé le sang d'un animal atteint de rage sans causer d'accidents rabiformes? Dans une expérience, nous avons desséché 60 cc. de sérum d'un lapin rabique et redissous la poudre à saturation dans l'eau distillée. L'injection intracérébrale de 0 cc. 25 de cette solution n'a causé au cobaye aucun trouble immédiat ou tardif.

D'autre part, le pouvoir fixateur de la substance nerveuse d'un animal rabique reste le même que celui du cerveau normal pour la toxine tétanique.

Comme celle-ci peut être mise en liberté après sa fixation, il était indiqué de faire subir à un cerveau rabique le traitement usité en pareil cas. Dans ce but, nous avons préparé des macérations du virus dans l'eau distillée, dans l'eau salée à 10 p. 100, c'est-à-dire dans des liquides *hypo* et *hypertoniques*. Les macérations avaient séjourné plusieurs heures à la glacière; de plus, les émulsions dans l'eau salée avaient été ensuite dialysées. L'inoculation de ces préparations,

filtrées ou non à travers une bougie, n'a provoqué aucun accident toxique chez les animaux. Il en fut de même des macérations rabiques traitées par des quantités minimes de *papaïne*, substance qui, nous l'avons vu, affaiblit seulement la virulence, et que nous avions essayée à cause de ses propriétés sur la toxine tétanique dont elle permet d'isoler une certaine quantité déjà fixée sur la matière cérébrale du cobaye.

L'*autolyse* des cellules, qui se produit un certain temps après la mort, suffirait-elle à mettre en liberté l'endotoxine contenue dans le virus rabique? Dans ce but, nous avons abandonné pendant six jours à la température de 37° deux cerveaux de lapins, l'un virulent, l'autre normal, préalablement broyés. Après centrifugation, les deux émulsions ont été filtrées sur papier et sur bougie; leur inoculation à dose élevée, 1 cc., dans le cerveau de lapins n'a provoqué qu'un amaigrissement assez notable chez les animaux, qui sont morts trente-deux jours après l'injection. S'il existe une forme consomptive de la rage, comme plusieurs savants prétendent l'avoir constaté, cette expérience montre que le cerveau neuf contient les mêmes poisons cachectisants que le cerveau rabique.

Si la méthode expérimentale n'est pas encore parvenue à démontrer la présence d'une toxine rabique dans la substance nerveuse virulente, l'étude clinique de la rage révèle tout un ensemble de symptômes difficilement explicables sans l'hypothèse d'un poison sécrété par le microorganisme rabique.

Dans un mémoire récent (63), publié à l'occasion de la fête en l'honneur de v. Leyden, Babes, résumant les arguments en faveur de l'existence d'une toxine

rabique, insiste en particulier sur la fièvre prémonitoire de la maladie, ainsi que sur les paralysies et les accidents médullaires qu'on observe parfois à l'occasion du traitement pastorien.

La période latente, qui précède les réactions symptomatiques de la rage, semble prouver que le virus agit sur les centres nerveux par sa toxine. Dès le troisième jour après l'inoculation intracérébrale du virus fixe, on peut trouver virulentes certaines parties de l'encéphale, et cependant l'animal ne manifeste encore aucun signe clinique autre que l'élévation thermique. Les premiers troubles nerveux apparaîtront seulement trois ou quatre jours plus tard. Pour nous, les premiers symptômes observés, l'ataxie, le tremblement de la tête, l'état d'excitation ou de torpeur de l'animal, témoignent d'une action toxique sur les centres. Le poison sécrété par le virus rabique, au fur et à mesure de la culture, s'est accumulé et a commencé, au sixième ou au septième jour, à exercer ses effets sur certains groupes cellulaires du cerveau antérieur, de même que sa présence dans le bulbe, la première région virulente, avait, dès le troisième jour, produit l'excitation des centres thermogènes de la moelle allongée.

Nous verrons, à propos du traitement pastorien, les accidents que l'on observe de temps en temps, au cours de l'immunisation, accidents d'ailleurs toujours bénins. Certains auteurs, Remlinger, Babes, n'ont pas hésité à les imputer à la toxine rabique contenue dans les émulsions médullaires. Pour les mêmes raisons que nous donnions des expériences ayant pour objet la préparation de cette toxine, nous pensons qu'il est

difficile de faire la part des troubles dépendant des poisons de la substance nerveuse et de ceux du virus lui-même.

Enfin certaines des lésions anatomopathologiques que nous avons étudiées s'expliquent aisément par l'action d'une toxine, surtout quand on les compare avec les altérations tout à fait analogues observées dans l'intoxication tétanique.

2. **Le virus fixe et le virus des rues.** — Une des questions ayant le plus intéressé les savants qui ont cherché à pénétrer la nature du microorganisme de la rage est celle des deux virus, le virus des rues et le virus fixe. S'agit-il de deux parasites différents, ou bien la virulence est-elle exaltée seulement à cause d'une plus grande richesse en microbes ou en leurs produits toxiques?

Nitsch (610) déclare que « jusqu'à présent la véritable différence entre la rage de laboratoire et celle des rues nous est inconnue ».

Comme, en 1897, Högyès s'était demandé si l'inoculation d'une énorme quantité de virus des rues ne donnerait pas la rage dans un temps aussi court que l'injection d'une petite dose de virus fixe, Nitsch s'est livré à une série de recherches ayant pour but de résoudre cette question de l'importance de la *quantité* du virus des rues introduite dans l'organisme.

Une de ses expériences, la quatrième, montre que d'un virus humain ayant subi un passage par le lapin :

0 cc. 2 d'une dilution à 1 : 2000 a donné la rage en 21 jours 1/2 ;

0 cc. 2 d'une dilution à 1 : 200 en 17 jours 1/2 ;

0 cc. 2 d'une dilution à 1 : 20 en 16 jours 1/2 ;

0 cc. 2 d'une dilution à 1 : 2 en 12 jours.

Mais dans le protocole de l'auteur, qui déclare que cette expérience « réussit avec une exactitude presque mathématique », on relève que les deux derniers animaux ont présenté à l'autopsie de nombreux échinocoques dans la cavité abdominale et une cirrhose du foie, lésions qui ont pu hâter l'évolution de la rage. Cependant, conclut Nitsch, il est impossible de nier « que la quantité de virus n'ait une influence manifeste sur la période d'incubation de la rage des rues ». A la fin de son mémoire, il pense que cette période « se laisserait réduire même à cinq ou six jours, si l'on pouvait inoculer aux lapins un ou plusieurs grammes de substance cérébrale. Il y a donc des différences quantitatives entre le virus fixe et le virus des rues. Il est sûr cependant que les différences entre ces deux virus ne se réduisent pas exclusivement à cela ».

Ne pouvant trouver dans la quantité des microorganismes l'explication dernière des deux sortes de virus, Nitsch attire l'attention sur certaines différences dans leur *action pathogène*. Le virux fixe serait parfois inoffensif en injection sous-cutanée, le virus des rues au contraire donnerait souvent la rage, injecté dans les mêmes conditions.

Déjà, en 1887, on voit que Pasteur, dans sa lettre à Duclaux, décrit toute une série d'expériences sur des chiens auxquels il avait inoculé sous la peau des quantités variables de virus rabique pris dans le bulbe. Il employait pour ses expériences un virus des rues, et comparativement celui qu'il avait fait passer à travers un nombre plus ou moins considérable de lapins, en les inoculant sous la dure-mère, c'est-à-dire le virus qui se rapprochait le plus du virus fixe. Vers la fin de sa

lettre il dit : « Plus on s'éloigne du virus du début et du virus des premiers passages, moins l'inoculation hypodermique est susceptible de déterminer la rage, principalement par des grandes quantités de virus, tout en donnant cependant lieu à un état réfractaire. »

L'expérience de Marx est bien connue. Il inocule une grande quantité de virus fixe dans les muscles de deux singes inférieurs : résultat négatif. Deux autres singes, inoculés de la même manière, mais avec le virus des rues, prennent la rage tous les deux. Le même auteur inocule aussi des doses très fortes de virus fixe à des lapins, à des chiens et à des chèvres dans le péritoine, et pas une fois il ne constate leur mort par rage ; au contraire, il obtient ainsi l'immunisation de ces animaux. Nous avons déjà traité cette question (p. 12 et suiv.).

Johne, qui a introduit dans la pratique les inoculations dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, a démontré qu'elles donnent des résultats aussi sûrs que les inoculations sous-duremériennes, si l'on emploie le *virus des rues*. La durée de l'incubation est sensiblement la même qu'avec les injections sous-duremériennes. Plus tard, Marx, de même que Kraus et ses collaborateurs, ont démontré que, si l'on introduit le *virus fixe* dans la chambre antérieure de l'œil du lapin, les résultats ne sont pas aussi certains qu'avec le virus des rues, c'est-à-dire que les animaux inoculés ainsi ne périssent pas tous de la rage.

Enfin rappelons le travail de B. Galli-Valerio, qui inocule les deux virus à des rats, dans l'œil, dans les muscles, dans les nerfs et dans le cerveau. Or il a inoculé

le virus fixe à seize animaux, dans l'œil, les muscles ou les nerfs : huit seulement de ceux-ci ont succombé à la rage, et huit ont survécu. D'un autre côté, il a injecté la rage des rues à vingt animaux dans l'œil ou dans les muscles : douze de ceux-ci ont succombé, et huit seulement ont survécu.

Il ressort de ces faits que le virus des rues est incontestablement doué de propriétés pathogènes plus étendues que le virus fixe et Nitsch conclut de ses expériences que si en inoculant de petites doses de virus rabique dans les différents tissus chez les lapins, à l'exception du système nerveux central, on ne peut trouver de différences sensibles entre le virus des rues et le virus fixe, exception doit être faite pour le tissu musculaire, dans lequel le virus des rues se montre plus virulent, même à dose faible, que le virus fixe. Toutefois, d'une façon générale, cette différence des deux virus est surtout appréciable avec des doses fortes.

Si l'on veut bien se reporter aux conditions suivant lesquelles la rage se transmet et se perpétue dans la nature, les différences qui séparent en apparence le virus des rues du virus fixe nous paraissent d'une explication assez facile. Quelle que soit l'espèce animale atteinte de la rage, cette infection a toujours été communiquée de la même façon, par *morsure*, et l'éloignement de celle-ci des centres nerveux suffit à faire comprendre la durée toujours longue de l'incubation.

D'autre part, il ne saurait être question d'un affaiblissement dans la virulence par suite des passages par le chien, puisque nous avons vu qu'en inoculant cet animal directement dans le cerveau, on obtenait un

virus fixe aussi bien qu'avec le lapin ou tout autre rongeur.

S'il est exact maintenant que le virus des rues se montre, — toutes conditions égales d'ailleurs, — plus virulent que le virus fixe, inoculé comme lui en dehors des centres nerveux, cela ne peut s'expliquer que par l'accoutumance prise par le virus fixe de passer directement de cerveau en cerveau sans subir une culture préalable dans les *terminaisons nerveuses* des muscles.

Le virus fixe est un virus renforcé non seulement vis-à-vis du lapin, mais vis-à-vis de n'importe quel mammifère, chien, cobaye, renard. Toutefois il est renforcé surtout vis-à-vis du système nerveux *central*. On pourrait dire de même que le virus des rues est un virus renforcé vis-à-vis du système nerveux *périphérique*.

3. **Les deux formes cliniques de la rage.** — On s'est demandé quelquefois si les deux formes cliniques de la rage n'étaient pas causées par deux virus différents l'un de l'autre. En Turquie, il est presque exceptionnel de voir les chiens présenter la forme *furieuse* ; au contraire, la rage *mue* ou paralytique est extrêmement répandue parmi les innombrables chiens errants, particularité de race vraiment providentielle, car s'il en était autrement dans cet empire où l'incurie administrative règne en maîtresse, peu d'humains échapperaient aux morsures les plus dangereuses. Cependant le petit nombre d'animaux atteints de la forme furieuse de la rage suffit pour entretenir la maladie dans ce lamentable pays.

Déjà ce fait permet de supposer que l'une des formes de la rage peut se transformer en l'autre. Mais la transmission expérimentale de la maladie ne laisse aucun doute sur l'identité des deux virus, celui qui donne la forme furieuse et celui qui transmet la rage mue.

Dans une communication de 1882, Pasteur n'hésitait pas à le déclarer : « La rage mue et la rage furieuse, disait-il, plus généralement toutes les formes de la rage procèdent d'un même virus. Nous avons reconnu, en effet, qu'on peut passer expérimentalement de la rage furieuse à la rage mue, et inversement de la rage mue à la rage furieuse. »

Dans les passages de lapin à lapin, il n'est pas très rare d'observer l'une et l'autre forme, quand on emploie le virus des rues : sur 476 animaux trépanés, Högyès en a observé 167 atteints de rage furieuse, 165 de rage paralytique, 144 de rage à symptômes mixtes. En général, on ne manque jamais, dans les laboratoires, d'arriver à une forme régulièrement paralytique, celle provoquée par le virus fixe.

Helman insiste aussi sur les relations qui existent entre les deux formes typiques de la rage chez le lapin, la forme furieuse et la forme paralytique : il admet qu'une longue série de cultures, faites dans les mêmes conditions et dans le même sens, finit par donner des modifications constantes à certaines qualités du virus rabique, sans changer sa nature, à la condition toutefois de se servir, dès le début, de la moelle d'un lapin ayant succombé à la forme paralytique.

Il cite encore des expériences entreprises avec le bulbe d'un chien furieux, dont l'inoculation à des

lapins leur donna toujours la rage furieuse. Ce même virus, inoculé au chien et au cobaye, n'a subi par la suite aucun changement dans cette remarquable propriété de toujours provoquer la forme furieuse chez un animal qui la présente assez rarement, comme le lapin. Ensuite, partant du bulbe d'un de ces animaux de passage, le douzième, il parvient à donner, en l'inoculant, la rage mixte (treizième passage), enfin la rage paralytique, forme qui se perpétue dans une deuxième série de lapins nombreux.

Ainsi donc, on peut faire une *sélection artificielle* du virus rabique. Roux a confirmé ces faits intéressants, en partant du bulbe d'un lapin qui avait reçu en injection le nerf cubital d'un malade mort de rage paralytique. La précaution essentielle pour réussir consiste à inoculer deux lapins à chacun des passages, et à prélever, pour pratiquer le suivant, le virus sur l'animal qui a présenté la plus typique des deux formes, paralytique ou furieuse.

Ce fait est général : les deux formes de la rage sont dues au même virus, et elles peuvent chacune se perpétuer indéfiniment. Toutefois il semble bien que le chien soit un des animaux les plus aptes à prendre la rage furieuse. Dans la série de nos expériences d'inoculation au chien d'un virus humain, nous avons vu que quinze passages n'avaient apporté aucune modification aux symptômes furieux observés dès le début de nos expériences sur le premier chien.

D'autre part, di Vestea et Zagari ont cru observer que la rage paralytique ou spinale, forme assez rare chez l'homme, se déclarait chez lui en général à la suite de morsures siégeant aux extrémités inférieures,

observation conforme aux recherches expérimentales qui permettent de constater la rage mue à la suite d'une inoculation de virus des rues dans le sciatique, la forme furieuse à la suite d'une trépanation chez le chien et le lapin. De même chez l'homme n'observe-t-on pas presque constamment la rage furieuse à la suite des morsures au visage et sur les téguments craniens?

Chez les animaux, l'inoculation du virus rabique dans les veines provoque le plus souvent la rage paralytique.

Ces différentes constatations montrent bien que le même virus des rues pourra donner l'une ou l'autre forme de la maladie, suivant le point d'introduction dans l'organisme, par conséquent suivant la région des centres nerveux où débutera la culture, et aussi en raison de certaines conditions offertes par telle race d'animaux.

4. **La culture du virus rabique.** — L'un des arguments des partisans de sa nature protozoaire est l'impossibilité de cultiver le parasite de la rage, qui, semblable en cela à beaucoup de microorganismes animaux, semble exiger, pour sa multiplication, le concours de la matière vivante elle-même. C'est là une raison insuffisante, car nous connaissons plusieurs exemples de microbes végétaux dont la culture n'a pu encore être obtenue.

Pour chaque espèce bactérienne aussi, il existe un ensemble de conditions plus ou moins étroites, qui assurent son développement : à côté des bactéries auxquelles sont réservés des processus aussi différents

que la fermentation butyrique et que l'œdème malin, il en existe d'autres qui n'ont qu'une seule fonction, tels les microbes qui président à l'assimilation de l'azote dans les nodosités des légumineuses, et on peut supposer l'existence d'espèces bactériennes assez différenciées pour ne pouvoir se développer sans le concours de la substance vivante.

Tout ce que nous savons sur le parasite de la rage nous montre qu'en dehors des neurones centraux et périphériques, non seulement sa culture, mais sa conservation sont impossibles. Introduit au contact de certains tissus, dans le péritoine par exemple, il peut perdre sa virulence en l'espace de quelques heures, et lorsque sa présence est constatée dans les humeurs, elle l'est seulement d'une façon transitoire. Au contraire, sa conservation reste assurée pendant longtemps au sein des centres nerveux où la culture est déjà faite.

Pour ces raisons, des expérimentateurs ont souvent songé à la possibilité de cultiver le microorganisme de la rage dans le *cerveau* ou dans la *moelle, fraîchement extraits de l'organisme.*

Déjà, au laboratoire de Pasteur, des essais avaient été faits dans ce sens. Kraus (473), qui les a repris en modifiant les conditions de l'expérience, n'a cependant rien obtenu, et sa conclusion est que jamais il n'a pu démontrer la virulence du bulbe à la suite d'une injection de matière virulente sous la dure-mère ou bien dans le cerveau d'un lapin mort.

Nous-même, dans de nombreux essais, nous n'avons jamais réussi à obtenir de culture dans des moelles fraîchement extraites sur des lapins normaux préalablement saignés. Des tronçons de moelle épinière de

o cm., 30 de longueur étaient placés dans des boîtes de Petri ; une piqûre était faite à l'une des extrémités de la moelle avec quelques gouttes d'émulsion de virus des rues ou de virus fixe. Après un certain nombre de jours d'exposition à toutes les températures, depuis celle de la glacière jusqu'à celle de l'étuve à 37°, et dans l'obscurité, on prélevait l'extrémité opposée de la moelle. Or jamais elle ne s'est montrée virulente, tandis que le virus avait souvent conservé son activité à l'extrémité même où il avait été introduit.

Nitsch a entrepris récemment des expériences sur la diffusion du virus fixe au dehors de l'organisme.

Dans les laboratoires pour les vaccinations antirabiques, il est d'usage de prélever les centres nerveux des lapins de passage immédiatement après la mort ; on peut supposer, en effet, que le virus rabique achève de se généraliser pendant l'agonie, soit par diffusion, soit par culture, dans les organes nerveux, qui seraient ainsi moins virulents s'ils étaient extraits avant la période agonique.

Il n'est pas impossible non plus qu'après la mort le virus rabique puisse se répandre dans d'autres tissus de l'organisme, raison pour laquelle il faut toujours rechercher sa présence dans les humeurs pendant la vie de l'animal.

Nitsch prétend que le virus fixe passe après la mort de la substance grise à la substance blanche, et il se demande si cette diffusion ne pourrait continuer aussi à travers d'autres tissus.

Voici ce que dit cet auteur.

Si on laisse le cerveau ou le foie d'un animal neuf en contact immédiat avec un cerveau infecté, à l'air,

dans l'obscurité et à la température de la chambre, on ne peut constater après quarante-huit à soixante-douze heures l'existence du virus rabique dans le cerveau normal ou dans le foie à la profondeur de 1 à 2 mm.

Si cependant, toutes les conditions de l'expérience étant restées sans changement, on remplace l'air par l'hydrogène, alors après quarante-huit ou soixante-cinq heures on peut constater l'existence du virus de la rage à la profondeur de 2 à 4 mm. Parfois, même dans ces conditions, on ne réussit pas à démontrer l'existence du virus, même à une profondeur très peu considérable, celle de 1 millimètre environ.

L'absence absolue d'oxygène n'est pas une condition indispensable du passage *post mortem* du virus rabique des cellules nerveuses au substratum environnant ; seulement une diminution notable de la quantité d'oxygène est nécessaire.

Donc, en dehors de l'organisme animal, le passage du virus rabique d'un cerveau infecté à un cerveau sain, resté en contact immédiat avec lui, peut se produire même à la température de la chambre. Ce passage est relativement rapide.

Et maintenant se pose une question fondamentale : est-ce qu'il faut considérer ce passage du virus comme l'effet de sa culture dans un cerveau neuf, ou tout simplement comme le résultat d'une diffusion, d'une pénétration d'un virus, d'un substratum à un autre? Pour Nitsch, il ne s'agirait pas d'une culture du virus rabique, mais seulement d'un phénomène *post mortem*, relevant de la diffusion ou de l'osmose. A l'appui de cette opinion, l'auteur attire l'attention sur les deux points suivants.

1) Ce phénomène se produit à la température de la chambre; or, tout ce qu'on sait sur la rage fait supposer que la culture de virus rabique n'est possible qu'à une température d'environ 37° C.;

2) Après quarante-huit heures déjà on peut constater l'existence du virus rabique à la profondeur de 3 à 4 mm.; il est cependant presque impossible que ce virus puisse s'être multiplié dans un temps si court.

D'autres expériences de Nitsch il ressort que déjà, après vingt-trois heures de séjour d'un cerveau infecté dans l'eau, le virus rabique y passe, même à travers la pie-mère, en une quantité telle, que 1/10 cc. de cette eau suffit pour faire périr un cobaye avec les symptômes classiques de la rage après six jours et demi ou sept jours et demi.

Nous pensons, comme Nitsch lui-même, qu'il ne faut voir dans ces expériences que des phénomènes de *diffusion*, nullement de culture.

De très nombreux essais ont été faits pour cultiver le virus rabique dans différents milieux préparés avec de la matière cérébrale ou avec les substances qui entrent dans sa composition chimique: ces essais n'ont jamais rien donné. On peut supposer qu'après la mort il se forme dans la matière nerveuse quelque *produit nuisible* à la multiplication du virus rabique. Comment tourner cette difficulté?

Comme le *jaune d'œuf* renferme quelques-unes des substances chimiques du cerveau, en particulier de la lécithine sous une forme naturelle, nous avons essayé de cultiver du virus des rues dans le contenu d'un œuf. Des parcelles de substance cérébrale étaient aspirées à travers les méninges dans une boule de verre pour

anaérobies, que l'on remplissait ensuite du contenu d'un œuf préalablement agité, et dont la réaction *alcaline* avait été vérifiée. Le vide était fait dans le tube, qu'on exposait à 37° pendant trois à quatre jours, après en avoir mélangé soigneusement le contenu. Très régulièrement, celui-ci se montrait virulent à la dose de 0 cc., 15. Huit cobayes ont reçu ainsi huit de ces préparations, et tous ont pris la rage entre le neuvième et le onzième jour, c'est-à-dire avec un retard à peine sensible, leur bulbe se montrant chaque fois virulent pour un autre animal.

Mais tous les essais tentés pour obtenir une culture-fille avec le premier œuf ensemencé ont échoué.

Nous pensons donc qu'il ne s'agit pas là d'une culture, mais que le contenu de l'œuf, probablement le jaune, peut conserver la virulence du microorganisme de la rage. Il nous a semblé qu'elle était moins bien assurée lorsque le *vide* n'avait pas été fait dans l'appareil.

Ces phénomènes de conservation, même prolongée, du virus rabique ne sont pas exceptionnels, et au cours de tentatives de culture en *sacs* intrapéritonéaux, nous avons vu la rage éclater au onzième jour chez un animal qui avait reçu du sérum de lapin normal, chauffé à 70° et ensemencé avec un peu de virus fixe : ce sérum était resté en sac dans le péritoine d'un lapin pendant *onze* jours.

Bien entendu, il s'agissait d'une parcelle virulente qui avait échappé à l'action destructive ; car le contenu des sacs ensemencés avec le virus des rues ou avec le virus fixe ne conserve pas ordinairement sa virulence.

Dans l'hypothèse d'un produit nuisible, formé après

la mort dans la substance nerveuse, la minime quantité de virus ensemencé contient peut-être suffisamment de ce produit pour gêner la multiplication du microorganisme de la rage. Il faudrait donc renoncer au tissu nerveux comme source de culture et choisir le *sang*, qui s'est montré virulent dans de rares cas, mais qui contient peut-être le microbe rabique chez tous les animaux infectés.

Cependant toutes les tentatives les plus variées d'ensemencement du sang ont échoué. Il ne faut pas oublier que le sang, si rarement doué de virulence, ne la conserve pas longtemps. Dans une de nos expériences, du sérum sanguin qui avait infecté un animal ne se montra plus virulent neuf jours plus tard.

Nous nous sommes encore demandé si l'impossibilité de reconnaître la virulence du sang ne viendrait pas de ce que la saignée provoque une phagolyse, d'où mise en liberté de la cytase, destructive du microbe rabique? Nous nous sommes donc proposé de rendre inactive l'alexine, en privant le sérum des sels par la dialyse.

Mais comme un sérum, privé ainsi des sels indispensables à l'action alexique, pourrait la récupérer au contact des substances salines des milieux de culture, nous avons ensemencé la sérosité de l'œdème, dépourvue de cytase, et recueillie chez un animal rabique. Essais également infructueux.

Faut-il rappeler enfin les nombreuses tentatives de culture de la *salive*?

De toutes ces expériences et d'autres encore, on peut seulement tirer les conclusions suivantes, pouvant servir à de nouvelles recherches :

1° Le virus rabique supporte très bien la tempéra-

ture de 37° et y garde sa virulence pendant un nombre de jours au moins égal au temps nécessaire à sa culture dans le cerveau vivant.

2° Sans qu'on puisse en faire une condition nécessaire, le virus rabique semble se conserver mieux à l'abri de l'air.

3° La présence d'autres microorganismes ne nuit en rien à sa conservation; peut-être même trouve-t-il dans cette substance vivante un aliment nécessaire. Toutefois, il n'a été donné à personne d'obtenir de culture *mixte* du microorganisme de la rage.

CHAPITRE XXI

PATHOGÉNIE DE LA RAGE

MORSURES RABIQUES —
CAUSES PRÉDISPOSANTES ET OCCASIONNELLES —
PROPAGATION DU VIRUS —
RAPIDITÉ ET MÉCANISME DE L'ACTION VIRULENTE

L'étude expérimentale que nous avons faite de la rage va nous permettre de tracer du mécanisme d'action du virus rabique un tableau conforme à sa nature et à ses propriétés. Toutefois la pathogénie de cette maladie découle de son observation clinique non moins que de son étude expérimentale, d'où la nécessité de ne plus nous contenter de cette dernière, mais aussi de nous appuyer sur les documents accumulés par les cliniciens au sujet de la rage.

Un homme est mordu par un chien : après plusieurs semaines se déclarent les premiers symptômes de la maladie. Nous devons étudier les conditions de la morsure, les causes prédisposantes et occasionnelles de la rage, la propagation du virus depuis la région mordue jusqu'aux centres nerveux, la culture du microorganisme dans ceux-ci, comment en s'y mul-

tipliant il donne une toxine, comment s'y développent les lésions rencontrées après la mort.

1. **Morsures rabiques**. — Un des facteurs principaux de gravité est la *profondeur* de la morsure, ainsi que son *étendue*, caractères que l'on retrouve dans les plaies faites par les dents des loups ; aussi la mortalité, dans ce dernier cas, atteint-elle 62 p. 100. On conçoit que le virus rabique contenu dans la salive trouve des conditions d'autant plus favorables à sa propagation, qu'il sera entré en contact avec un plus grand nombre de filets nerveux lésés et qu'il sera mieux protégé contre l'action de l'air. Nous n'insisterons pas sur le rôle protecteur des *vêtements*, dont le tissu a pu retenir une partie de la salive.

Dans certains cas moins fréquents, il n'y a pas eu de morsure, mais une plaie superficielle, ou bien des excoriations plus ou moins étendues de la peau, qui ont été *léchées* par l'animal dont la salive était virulente, conditions réalisées dans la transmission expérimentale de la rage par scarifications du derme.

De même que parmi les animaux contaminés tous ne prennent pas la rage, mais seulement un quart ou un tiers suivant les statistiques, de même les individus mordus ou léchés par des animaux enragés succombent à la maladie dans 15-16 p. 100 des cas seulement, sans qu'on puisse en conclure à une sensibilité moindre de l'espèce humaine.

Une des causes favorisantes les moins douteuses est le siège de la morsure, aux *mains* et à la *face* ; la nudité de ces régions, leur richesse en filets nerveux, leur proximité des centres, constituent autant de dangers.

2. Causes prédisposantes et occasionnelles. — Chez l'homme, l'incubation, c'est-à-dire le temps qui s'écoule entre le jour de la morsure et l'apparition des premiers symptômes, est, comme chez les animaux, rarement supérieure à soixante jours, avec un minimum de deux semaines, durée très courte et très exceptionnellement observée.

Quelles sont les causes qui peuvent donner de tels écarts, depuis vingt jusqu'à soixante jours et plus, pour cette période d'incubation ?

D'abord la *virulence*, différente pour chaque animal mordeur, du microorganisme rabique. Nous avons suffisamment insisté sur ce fait et montré que, dans la nature, il peut exister un virus rabique renforcé. De plus, les mêmes conditions, qui font que telle morsure donnera presque sûrement la rage, interviennent pour diminuer la période d'incubation de la maladie. Contentons-nous de citer le siège des plaies à la *face* et aux *doigts*.

Mais il y a d'autres facteurs que nous ne connaissons pas tous certainement, et qui doivent avancer ou reculer la date d'apparition des premiers signes de l'infection ; ils contribuent à rendre très problématique la valeur des statistiques laborieusement dressées sur cette question particulière.

Dans l'histoire de la rage comme de toute infection, nous retrouvons mentionnées certaines prédispositions inhérentes à l'individu, ou acquises, le *nervosisme*, l'*épilepsie*, l'*alcoolisme*.

En outre, l'étude des maladies toxi-infectieuses des centres nerveux permet souvent d'attribuer à des traumatismes variés un rôle occasionnel dans l'apparition

des premiers symptômes. Ainsi, les observations de rage humaine montrent que beaucoup d'*influences dépressives* des fonctions cérébro-spinales semblent diminuer la durée de l'incubation : de ce nombre sont le surmenage, l'obsession de la rage. Parmi les facteurs paraissant avoir affaibli la résistance de l'organisme, on cite encore des *traumatismes physiques*, la fatigue, l'action du froid, ou bien un ébranlement moral : telle personne mordue par un chien aura ressenti les premières atteintes de la rage en apprenant la mort de l'animal.

Nous désirons rapporter quelques faits expérimentaux, relatifs à la suppression de la résistance chez les animaux (554).

Si l'on injecte du virus fixe dans l'abdomen d'un mammifère, le liquide péritonéal cesse rapidement d'être virulent : trois cobayes, qui avaient reçu dans l'encéphale 0 cc., 20 de cet exsudat retiré au bout de vingt-quatre heures, n'avaient rien présenté d'anormal après soixante jours. A cette époque, nous avons injecté sous les méninges de deux d'entre eux un extrait de substance nerveuse normale, préparé au moyen du sulfate d'ammoniaque : *quarante-huit heures après*, les deux animaux présentent une paraplégie à laquelle ils succombent ; un passage fait avec leur bulbe donne la rage à des cobayes.

On pourrait interpréter cette expérience en admettant que les microbes rabiques se trouvaient dans l'exsudat péritonéal en trop petite quantité, mais que le traumatisme reçu plus tard par le cerveau a triomphé de la résistance de l'organisme.

Voici une autre expérience analogue.

On introduit dans le tissu cellulaire chez le lapin,

d'un côté 5 cc. d'une émulsion de virus fixe au vingtième, dans l'autre flanc 10 cc. de sérum antirabique. Or deux des animaux, éprouvés quinze jours plus tard par une injection virulente intracérébrale, présentent, l'un *au bout de quelques heures*, l'autre *après un jour*, les premiers signes de la rage.

Cette expérience montre d'abord que le virus fixe n'avait pas été atteint par le sérum, ensuite qu'un trauma cérébral a, ici encore, provoqué l'éclosion de la maladie nerveuse.

La présence du microbe rabique dans le sang, démontrée seulement pour un très petit nombre de cas, est peut-être constante, et l'on se demande si la grande dilution, à laquelle se trouve le virus rabique dans le liquide sanguin, n'est pas cause de l'inactivité de celui-ci. Cette hypothèse nous a conduit à essayer de plusieurs procédés pour vaincre la résistance de l'organisme vis-à-vis du sang supposé infectieux : nous n'y avons pas réussi.

3. **Propagation du virus.** — Les morsures, convenablement traitées, ne mettent pas à guérir plus de temps que toute autre plaie; qu'elles se cicatrisent par première intention, ou secondairement, elles ne présentent aucun caractère particulier, pendant toute la longue période de l'incubation. Mais il arrive assez souvent que la région de la morsure devient le siège de certains *troubles nerveux*, au moment de l'apparition des premiers symptômes rabiques. Lorsque la fièvre commence à s'allumer, on peut voir les vaisseaux se dilater autour de la cicatrice, qui rougit et se tuméfie, surtout si elle est récente. En même temps, le

malade accuse des sensations de brûlures, des élancements, des piqûres, des irradiations douloureuses qui partent de la région mordue et se propagent le long des nerfs du membre atteint. Des troubles vaso-moteurs ont été décrits, la cicatrice étant quelquefois plus froide que la région symétrique opposée ; ou bien on note des dysesthésies variées, de l'anesthésie au niveau de la morsure, de l'hyperesthésie tout autour. Ce sont vraisemblablement des troubles analogues qui portent les animaux à se gratter furieusement. Tels sont les principaux renseignements que nous donne l'observation clinique.

D'autre part, quel que soit, en dehors des centres nerveux, le lieu de pénétration du virus rabique, il doit y parvenir et s'y multiplier pour y produire les désordres dont les symptômes de l'infection sont révélateurs, et puisqu'il s'écoule une moyenne de quinze jours avant l'éclosion de la rage transmise expérimentalement par trépanation, on peut dire que la différence entre la durée totale de l'incubation chez les mordus, et ces quinze jours qui s'écoulent après une trépanation représente le temps que met le virus à parvenir de la région de la morsure jusqu'aux centres nerveux.

Si nous rapprochons cette considération, d'ordre expérimental, des troubles nerveux que nous avons décrits, nous devons conclure que le microorganisme de la rage se propage d'une façon extrêmement *lente*, ce qui distingue cette maladie de la plupart des autres infections microbiennes.

Au virus rabique s'offrent deux voies de propagation : ou bien les *lymphatiques* peuvent le transporter dans la circulation générale, à l'exemple de beaucoup

d'autres microorganismes, ou bien les *filets nerveux* vont assurer la culture du virus, qui, progressant le long des nerfs, parviendra jusqu'aux centres nerveux.

Cette dernière voie de propagation, les troncs nerveux, a été pressentie depuis fort longtemps par plus d'un médecin. Qu'il nous suffise de citer les noms de Duboué (de Pau), de Jaccoud, dont la manière de voir était en contradiction avec celle de l'école allemande représentée par Virchow, pour qui la culture du virus se faisait lentement au lieu même de la morsure, celle-ci déversant dans le sang des poisons qui s'accumulaient lentement au sein du système nerveux.

Les découvertes de Pasteur ont tranché la question. Le virus rabique, qui se rencontre très exceptionnellement dans les humeurs, devrait s'y montrer toujours au cas où elles assureraient son transport aux centres nerveux; de même les organes lymphatiques devraient être constamment virulents.

Si, au contraire, le microorganisme de la rage atteint la moelle et le cerveau par l'intermédiaire des troncs nerveux, ceux-ci devront se montrer virulents; de fait ils le sont, ainsi que le prouvent les expériences de di Vestea et Zagari, Roux, Bardach, Helman, recherches qui vont compléter ce que nous savons sur le siège du virus rabique, dont la présence devait, plus tard, être signalée dans la morsure même.

Nous avons déjà vu que l'*inoculation* de virus dans un *tronc nerveux* peut donner la rage; si l'on résèque le nerf à temps après l'injection, il est même possible d'empêcher la maladie d'éclater.

Di Vestea et Zagari ont relaté plusieurs expériences de ce genre. De même Helman injectait du bulbe

virulent dans la queue chez le chien ou chez le lapin. En la réséquant douze heures après, il pouvait encore prévenir la rage. Les choses se passeraient autrement si le virus parvenait aux centres nerveux par les voies lymphatique et sanguine.

Les expériences de Helman montrent encore, ainsi que nous l'avons déjà rapporté, que le virus fixe aussi bien que le virus des rues est tout à fait incapable de provoquer la rage s'il n'a pas été déposé au contact de nerfs ou de la substance nerveuse centrale : dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans les séreuses, son innocuité, sinon sa disparition, sont assurées. Si l'on rapproche ce fait du nombre très restreint des tissus et des humeurs qui peuvent éventuellement se montrer virulents au cours de la rage, on doit conclure que cette maladie apparaît comme une *toxi-infection* strictement *locale*.

Puisque le virus rabique parvient aux centres nerveux par la voie des nerfs, la virulence de la moelle devra se manifester tout d'abord dans le *segment médullaire* en rapport anatomique avec la porte d'entrée du virus. Ainsi, dans le cas de morsure aux extrémités inférieures, ce sera le *renflement lombaire*, après une plaie aux mains le *renflement cervical*, qui seront les premières portions médullaires virulentes. Autrement dit, il y a une corrélation assez étroite entre la région infectée, le segment correspondant de la moelle et, partant, les troubles nerveux du début. C'est ce que prouvent les expériences de di Vestea et Zagari. Ils constatent qu'après une injection virulente dans le nerf sciatique les phénomènes paralytiques commencent aux extrémités postérieures, avec prédominance du côté

inoculé, pour se généraliser ensuite au train antérieur. En pareil cas, le segment caudal de la moelle se montre virulent bien avant les régions médullaires supérieures.

Au contraire, après une trépanation ou à la suite d'une injection virulente dans les extrémités antérieures, la paralysie les atteint les premières pour s'étendre ensuite au train postérieur, cependant que le bulbe se montre virulent avant les autres parties de la moelle.

Roux a confirmé les recherches de di Vestea et Zagari : il a trouvé qu'après être parvenu aux centres par la voie nerveuse, le virus y prolifère et peut infecter de nouveaux nerfs par voie centrifuge, ceux du côté sain ou bien ceux du côté mordu, suivant que la culture se sera faite plus ou moins rapidement.

De même, Högyès, inoculant à un lapin le nerf sciatique réséqué du côté mordu, ne donne pas la rage à l'animal, tandis que le nerf symétrique du côté sain se montre virulent.

Il n'est donc pas douteux que le virus rabique puisse se transporter par les troncs nerveux depuis la région de la morsure jusqu'au segment médullaire, auquel aboutissent les nerfs correspondants. S'il était besoin d'une nouvelle preuve, il nous suffirait de rappeler les recherches *anatomiques* de Schaffer. Cet histologiste débite en coupes la moelle épinière de six individus morts de rage, et il rencontre des lésions toujours dans le segment médullaire d'origine des nerfs de la région mordue : foyers d'infiltration de petites cellules, altération des neurones eux-mêmes, lésions

localisées au renflement cervical ou au renflement lombaire, suivant que la morsure siégeait aux extrémités supérieures ou inférieures.

Les nerfs sont-ils la seule voie suivie par le virus rabique?

Nous avons vu que la rage peut être transmise grâce à une inoculation virulente pratiquée directement dans la circulation.

En pareil cas, il est supposable que le virus injecté dans la veine jugulaire infecte, dans le poumon, les extrémités nerveuses par lesquelles il est transmis jusqu'aux centres, éventualité qui n'est d'ailleurs pas la règle, puisque le plus souvent ce mode d'inoculation intraveineuse donne, au contraire, à l'animal un certain état réfractaire. Si le virus rabique est injecté dans l'artère carotide, il parvient directement au sein du cerveau; inoculé dans l'artère d'un membre, le plus souvent il reste sans effet.

Conclusion : dans la transmission naturelle de la rage, il y a tout lieu de penser que le virus rabique cultive le long des nerfs; ce qui en passe dans la circulation ne joue vraisemblablement qu'un rôle secondaire dans la genèse de la maladie.

4. **Rapidité et mécanisme de l'action virulente.** — Quant à la vitesse que met le microbe rabique à se propager le long du cylindraxe des troncs nerveux, elle nous est tout à fait inconnue. Les recherches de Högyès lui ont montré que le cerveau est virulent dès que les troubles nerveux ont commencé; il admet qu'après une trépanation avec le virus fixe, le bulbe est virulent dans la deuxième moitié du

quatrième ou dès la première du cinquième jour, époque où apparaissent les lésions de chromatolyse dans les neurones centraux.

Kraus, à la suite d'expériences entreprises avec ses élèves Keller et Clairmont, arrive aux conclusions suivantes (473). Dès le *troisième jour*, le *bulbe* est virulent, après une inoculation intracérébrale par le virus fixe, tandis que la *moelle lombaire* l'est seulement au *sixième jour*. Toutefois, si les animaux inoculés avec la moelle, prélevée avant le sixième jour, ne deviennent pas rabiques, ils maigrissent et meurent avec des signes non douteux d'affaiblissement nerveux, ce qui, pour Kraus, serait dû à deux causes : ou bien à l'action d'une toxine, ou bien à ce fait que le virus encore imparfaitement cultivé dans la moelle équivaudrait à la dilution à 1 : 10 000 de Högyès. Le virus rabique cultiverait inégalement suivant les régions des centres.

Donc les différentes parties du système nerveux central se montrent, à la suite d'une trépanation, virulentes en des temps variables.

Chez les oiseaux, si peu sensibles à l'action du virus rabique, celui-ci peut demeurer un temps très long dans leur cerveau, où on le retrouve, ainsi que nous l'avons signalé. D'autres fois on observe des manifestations transitoires de sa présence. Chez une poule inoculée dans l'encéphale avec du virus des rues, nous avons assisté à plusieurs attaques de paralysie à forme hémiplégique droite. Chose curieuse, après la mort de l'animal, l'hémisphère correspondant, le gauche, n'était plus virulent, tandis que l'hémisphère droit donna la rage à deux cobayes.

Ainsi, chez des animaux aussi peu sensibles que la poule au virus rabique, non seulement le virus se conserve dans leur encéphale, mais il ne provoque pas nécessairement de troubles même transitoires.

Au contraire, chez les mammifères immunisés contre la rage, le virus disparaît assez rapidement de leur cerveau à la suite d'une trépanation, ce qui montre suffisamment la différence qui existe entre l'état réfractaire naturel et l'immunité acquise.

Chez l'homme, le tableau clinique de la rage est nécessairement plus complexe que celui décrit chez les animaux.

Les symptômes d'excitation en constituent les traits principaux; au début, il y a surtout des troubles affectifs (période d'état mélancolique), plus tard ce sont les contractures qui prédominent (stade hydrophobique), les désordres dus aux paralysies apparaissant seulement à la fin, dans les formes classiques tout au moins.

Remlinger (742) est disposé à admettre une vie latente du virus rabique dans l'organisme *humain*.

Le virus, déposé par la bave du chien ou l'aiguille de l'expérimentateur en un point du corps de l'homme ou de l'animal, est détruit moins souvent qu'il n'est classique de le dire, soit en ce point même, soit au cours de l'ascension le long des nerfs périphériques. Il atteint les centres nerveux plus souvent et de façon plus précoce qu'il n'est admis, et le traitement antirabique agit parfois non pas en empêchant le virus d'arriver aux centres, mais en le neutralisant dans ces centres mêmes. Si le traitement spécifique n'intervient pas, le virus rabique peut demeurer dans le cerveau pendant des mois et des années à l'état de vie latente.

Il est susceptible de se réveiller tout à coup sous l'influence de causes variées telles que les traumatismes, en particulier céphaliques, une émotion vive, un refroidissement local ou général, etc. Ces hypothèses, si elles étaient confirmées, seraient susceptibles d'applications nombreuses à la pathologie mentale.

CHAPITRE XXII

APPLICATIONS DE L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA RAGE AU TRAITEMENT PRÉVENTIF CHEZ L'HOMME

MÉTHODE PASTORIENNE — MÉTHODE DE HÖGYÈS
AUTRES PROCÉDÉS — INSTITUTS
ANTIRABIQUES — STATISTIQUES — EMPLOI DES MÉLANGES
VIRUS-SÉRUM.

L'occasion ne tarda pas à se présenter d'appliquer à l'homme les vaccinations antirabiques, et l'on se rappelle l'émotion que causa dans le public le premier cas de traitement préventif de la rage après morsure, celui de Joseph Meister. Cet enfant, atteint de morsures multiples et profondes aux membres, avait subi, deux jours après l'accident, la série des vaccinations pastoriennes; elles avaient été pratiquées chacune à raison d'une demi-seringue de Pravaz pour chaque moelle désséchée, depuis celle du quatorzième jusqu'à celle du premier jour.

Le traitement avait duré onze jours, et des injections intracérébrales pratiquées parallèlement sur des

lapins avec les mêmes moelles avaient montré que celles-ci n'étaient plus virulentes après le sixième jour de dessiccation.

Depuis juillet 1885, le traitement pastorien a été appliqué avec succès, et les statistiques, ainsi que nous le verrons, s'améliorent encore chaque année. Toutefois la méthode a subi des variations dans les détails. Voici la formule du traitement adoptée à l'Institut Pasteur de Paris pour les morsures des membres.

PREMIÈRE FORMULE DE TRAITEMENT = 15 JOURS

JOURS DU TRAITEMENT	AGE DE LA MOELLE DESSÉCHÉE	QUANTITÉ DE L'ÉMULSION
1er jour	14 jours 13 —	3 centimètres cubes 3 — —
2e —	12 — 11 —	3 — — 3 — —
3e —	10 — 9 —	3 — — 3 — —
4e —	8 — 7 —	3 — — 3 — —
5e —	6 — 6 —	2 — — 2 — —
6e —	5 —	2 — —
7e —	5 —	2 — —
8e —	4 —	2 — —
9e —	3 —	1 — —
10e —	5 —	2 — —
11e —	5 —	2 — —
12e —	4 —	2 — —
13e —	4 —	2 — —
14e —	3 —	2 — —
15e —	3 —	2 — —

La formule de traitement la plus employée est la suivante : elle est appliquée pour les plaies nom-

breuses faites à la main, ainsi que pour les morsures de chat, avec vêtements déchirés :

DEUXIÈME FORMULE DE TRAITEMENT = 18 JOURS

JOURS DU TRAITEMENT	AGE DE LA MOELLE DESSÉCHÉE	QUANTITÉ DE L'ÉMULSION
1er jour	14 jours	3 centimètres cubes
	13 —	3 — —
2e —	12 —	3 — —
	11 —	3 — —
3e —	10 —	3 — —
	9 —	3 — —
4e —	8 —	3 — —
	7 —	3 — —
5e —	6 —	2 — —
	6 —	2 — —
6e —	5 —	2 — —
7e —	5 —	2 — —
8e —	4 —	2 — —
9e —	3 —	1 — —
10e —	5 —	2 — —
11e —	5 —	2 — —
12e —	4 —	2 — —
13e —	4 —	2 — —
14e —	3 —	2 — —
15e —	3 —	2 — —
16e —	5 —	2 — —
17e —	4 —	2 — —
18e —	3 —	2 — —

Les morsures à la face sont l'objet d'un traitement intensif de vingt et un jours. En raison de la courte période d'incubation, on multiplie les inoculations des premiers jours afin de gagner du temps.

Dans les moelles désséchées selon la méthode pastorienne, la virulence n'est pas toujours conforme à leur

TROISIÈME FORMULE DE TRAITEMENT = 21 JOURS

JOURS DU TRAITEMENT		AGE DE LA MOELLE DESSÉCHÉE	QUANTITÉ DE L'ÉMULSION
1er jour	matin	14 jours	3 centimètres cubes
		13 —	3 — —
	soir	12 —	3 — —
		11 —	3 — —
2e —	matin	10 —	3 — —
		9 —	3 — —
	soir	8 —	3 — —
		7 —	3 — —
3e —	matin	6 —	2 — —
	soir	6 —	2 — —
4e —		5 —	2 — —
5e —		5 —	2 — —
6e —		4 —	2 — —
7e —		3 —	1 — —
8e —		4 —	2 — —
9e —		3 —	1 — —
10e —		5 —	2 — —
11e —		5 —	2 — —
12e —		4 —	2 — —
13e —		4 —	2 — —
14e —		3 —	2 — —
15e —		3 —	2 — —
16e —		5 —	2 — —
17e —		4 —	2 — —
18e —		3 —	2 — —
19e —		5 —	2 — —
20e —		4 —	2 — —
21e —		3 —	2 — —

âge. Roux a pu s'assurer que des moelles du douzième et du septième jour, injectées dans les veines en grande quantité, pouvaient donner la rage au chien, alors que des moelles des sixième et huitième jours ne se montraient plus virulentes dans les mêmes conditions d'inoculation. Ces variations sont particulière-

ment frappantes quand on utilise de petits lapins, et lorsque tous les animaux ne sont pas du même poids; dans ces conditions, les moelles inégalement épaisses se dessèchent aussi inégalement, de sorte que la virulence ne décroît plus régulièrement avec l'âge de la moelle.

Pour parer à ces inconvénients, Högyès a remplacé les moelles desséchées par le virus fixe dilué, en se basant sur l'idée émise par Pasteur, que la dessiccation ne change pas la qualité du virus, mais seulement sa quantité.

Il semblait difficile de répartir également le virus dans une dilution. A l'inverse d'un corps chimique présentant une activité uniforme dans chacune de ses particules, la matière nerveuse se prête mal à semblable opération, puisqu'une de ses parcelles peut conserver énergiquement fixée une grande quantité du virus. Cependant l'expérience s'est montrée favorable, ainsi que nous l'avons déjà vu.

Högyès a déterminé par des recherches nombreuses la virulence de ces dilutions : celle au 1 : 10 000 ne tue plus le lapin; la dilution au 1 : 5 000 ne donne pas sûrement la rage, et l'incubation est très longue. Elle diminue avec les dilutions de plus en plus faibles, et celles au 1 : 10, au 1 : 100, au 1 : 200 sont aussi actives que le virus fixe pur.

Ses essais encourageants, entrepris sur plus de soixante-dix chiens, ont décidé Högyès à vacciner le personnel de l'Institut de Budapest par la méthode des dilutions, ensuite à traiter les personnes mordues.

Nous donnons ci-contre deux tableaux : l'un se rapporte aux cas de morsures simples aux extrémités et aux membres; l'autre indique la série des dilutions que reçoivent les personnes mordues à la face.

JOURS DE L'INOCULATION		DEGRÉS DE LA DILUTION	QUANTITÉS EN CENT. CUBES
MORSURES A LA MAIN ET AU PIED			
1er jour	matin	$\frac{1}{10\,000} + \frac{1}{8\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
2e —	matin	$\frac{1}{5\,000}$	3
	soir	$\frac{1}{2\,000}$	2
3e —	matin	$\frac{1}{2\,000}$	2
	soir	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
4e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
5e —	matin . . .	$\frac{1}{200}$	1
6e —	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000}$	2
7e —	matin	$\frac{1}{2\,000}$	2
	soir	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
8e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
9e —	matin	$\frac{1}{200}$	1

JOURS DE L'INOCULATION		DEGRÉS DE LA DILUTION	QUANTITÉS EN CENT. CUBES
MORSURES A LA MAIN ET AU PIED (*suite*)			
10e jour	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000}$	2
11e —	matin	$\frac{1}{2\,000}$	2
	soir	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
12e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
13e —	matin	$\frac{1}{200}$	1
14e —	matin	$\frac{1}{100}$	1
MORSURES A LA TÊTE ET A LA FACE			
1er jour	matin	$\frac{1}{10\,000} + \frac{1}{8\,000} + \frac{1}{6\,000}$	3 — 3 — 3
	soir	$\frac{1}{5\,000} + \frac{1}{2\,000}$	3 — 2
2e —	matin	$\frac{1}{5\,000} + \frac{1}{2\,000}$	3 — 2
	soir	$\frac{1}{1\,000} + \frac{1}{500}$	$1\frac{1}{2}$ — 1
3e —	matin	$\frac{1}{200}$	1
4e —	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000} + \frac{1}{1\,000}$	2 — $1\frac{1}{2}$

JOURS DE L'INOCULATION		DEGRÉS DE LA DILUTION	QUANTITÉS EN CENT. CUBES
MORSURES A LA TÊTE ET A LA FACE (*suite*)			
5e jour	matin	$\frac{1}{1\,000} + \frac{1}{500}$	$1\frac{1}{2} - 1$
	soir	$\frac{1}{200}$	1
6e —	matin . . .	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000} + \frac{1}{1\,000}$	$2 - 1\frac{1}{2}$
7e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
8e —	matin	$\frac{1}{200}$	1
9e —	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000} + \frac{1}{1\,000}$	$2 - \frac{1}{2}$
10e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	$1\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
11e —	matin	$\frac{1}{200}$	1
12e —	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000} + \frac{1}{1\,000}$	$2 - 1\frac{1}{2}$
13e —	matin	$\frac{1}{1\,000} + \frac{1}{500}$	$1\frac{1}{2} - 1$
	soir	$\frac{1}{200}$	1

JOURS DE L'INOCULATION		DEGRÉS DE LA DILUTION	QUANTITÉS EN CENT. CUBES
MORSURES A LA TÊTE ET A LA FACE (*suite*)			
14e jour	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000} + \frac{1}{1\,000}$	2 — 1 $\frac{1}{2}$
15e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	1 $\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
16e —	matin	$\frac{1}{200}$	1
17e —	matin	$\frac{1}{6\,000} + \frac{1}{5\,000}$	3 — 3
	soir	$\frac{1}{2\,000} + \frac{1}{1\,000}$	2 — 1 $\frac{1}{2}$
18e —	matin	$\frac{1}{1\,000}$	1 $\frac{1}{2}$
	soir	$\frac{1}{500}$	1
19e —	matin	$\frac{1}{200}$	1
20e —	matin	$\frac{1}{100}$	1

Les expériences entreprises sur des lapins avaient autorisé l'inventeur de cette méthode à établir les comparaisons suivantes entre la virulence des moelles et celle de ces dilutions : depuis celle au 1 : 10 000 jusqu'à celle au 1 : 6 000, les dilutions correspondent à la série des moelles du quatorzième au huitième jour; injectées sous la dure-mère, elles ne donnent qu'excep-

tionnellement la rage. La dilution au 1 : 5000, qui ne tue pas tous les animaux, équivaut à une moelle du septième jour; enfin les dilutions au 1 : 1000, au 1 : 500, au 1 : 200 correspondent aux moelles des sixième, cinquième et quatrième jours.

Les succès obtenus par la méthode pastorienne eurent un retentissement rapide, et déjà, au 1er mars 1886, 350 malades avaient subi le traitement antirabique; le 12 avril 1886, on avait recueilli plus de 700 observations, et plus de 2000 en novembre.

A la suite de l'Institut Pasteur de Paris, fondé par souscription publique dans le but d'assurer le service antirabique et aussi de permettre l'étude des différents problèmes que posait la science nouvelle, des stations vaccinales ne tardèrent pas à s'édifier en divers centres. Voici une liste des principaux laboratoires de vaccinations antirabiques.

Alger	Bucarest
Ann Arbor (États-Unis)	Buenos-Aires
Athènes	Calcutta
Atlanta (2) (États-Unis)	Chicago
Austin —	Cleveland (États-Unis)
Bahia	Constantinople
Baltimore (États-Unis)	Cracovie
Barcelone	Hanoï
Batavia	Jassy
Berlin	Kharkoff
Bologne	Kiew
Bordeaux	Kolyvan
Breslau	La Havane
Bruxelles	Le Caire

Lille
Lyon
Malte
Marseille
Milan
Minneapolis (États-Unis)
Montpellier
Moscou
Naples
New-York (2)
Nouvelle-Orléans
Odessa
Padoue
Palerme
Paris
Pavie
Perm
Pernambouc
Pesth
Pétersbourg
Pittsburg
Richmond
Rio-de-Janeiro
Rome
Saïgon
Saint-Louis (2) (États-Unis)
Saint-Paul (Brésil)
Saint-Paul (États-Unis)
Samara
San-Francisco
Santiago du Chili
Saratov
Tewksbury (États-Unis)
Tiflis
Tokio
Tunis
Turin
Varsovie
Vienne
Weltewreden
Wilna

On fut surpris de constater le nombre très considérable de cas de morsures par des animaux enragés. Si avant les découvertes pastoriennes le chiffre des individus mordus semblait beaucoup moins élevé, la raison en était dans le silence qu'on faisait autour d'une maladie réputée incurable. Au désir de ne pas effrayer la personne mordue, son entourage ajoutait la peur de lui porter préjudice, le travail étant souvent

refusé à des ouvriers qu'on supposait pouvoir être dangereux parce que mordus par des chiens enragés. On peut estimer à plus de cent mille le nombre des personnes ayant subi le traitement antirabique depuis 1886.

Bien qu'il n'entre pas dans le programme de ce livre de donner d'amples détails sur la thérapeutique préventive de la rage, nous devons dire quelques mots des résultats obtenus.

Les statistiques de tous les instituts antirabiques témoignent, par l'abaissement du chiffre de la mortalité, des progrès accomplis dans la méthode des vaccinations.

A Paris, depuis l'origine, on classe les malades suivant trois tableaux : A, B, C. Dans le tableau A sont inscrites toutes les personnes mordues par des animaux reconnus enragés par preuve expérimentale.

Dans le tableau B figurent les sujets mordus par un animal que le certificat d'un vétérinaire a déclaré atteint de rage ; c'est le tableau le plus chargé. Enfin le tableau C contient tous les individus mordus par des animaux suspects. Si, avec Högyès, on récapitule les moyennes établies dans vingt-quatre laboratoires antirabiques, on trouve que, sur 54 620 personnes inoculées, 423 sont mortes ; ce qui donne 0.77 p. 100 de mortalité. S'il est bon de remarquer que plusieurs de ces instituts ont eu beaucoup de morsures de loups à traiter, de toutes les plus dangereuses, il faut ajouter d'autre part que beaucoup d'individus ont été inoculés sans avoir été mordus par des animaux enragés.

Voici, à titre d'exemple, la statistique détaillée de

l'Institut antirabique de Paris depuis sa fondation jusqu'en 1906.

Aujourd'hui la plupart des instituts antirabiques font usage de la méthode pastorienne. Celle de Högyès est appliquée à Buda-Pesth. Le procédé de Puscariu (atténuation par la chaleur à 40-80°) est usité à Tokio.

Les résultats obtenus sont soumis à de nombreuses conditions, en particulier à des retards dans l'application du traitement, à la gravité des morsures. A Constantinople, par exemple, où nous avons dirigé le service antirabique, il nous était donné fort souvent de voir les malades arriver plusieurs semaines après la morsure. Des habitants de Smyrne étaient dirigés sur Constantinople par les autorités avec une diligence telle, qu'ils entraient à l'Institut un mois et plus après l'accident; cependant les deux villes sont distantes seulement de deux ou trois jours en bateau ou en chemin de fer. Nous savons que cet état de choses n'a pas changé dans l'Empire Ottoman.

A Barcelone, Ferran refuse impitoyablement toute personne qui arrive plus de dix jours après la morsure.

Partant de cette idée que le virus fixe est un virus rabique parfaitement acclimaté à l'organisme du lapin, Ferran s'est depuis longtemps décidé à se servir de la moelle fraîche pour immuniser l'homme. Cette méthode repose sur l'emploi de grandes quantités de virus pur. D'après Sentinon[1], le directeur du laboratoire antirabique de Barcelone se servirait aussi de cerveaux virulents, chauffés pendant quarante minutes; le traite-

[1] Sentinon, *Centr. f. Bakt.*, p. 221.

ment durerait cinq jours, pendant lesquels les malades recevraient vingt injections. Sur six cent cinquante-deux individus ainsi traités, trois seraient morts de rage.

D'ailleurs il est assez difficile de connaître exactement la technique de Ferran, qui n'a rien publié de récent à ce sujet.

Quoi qu'il en soit, c'est une question intéressante de savoir si le virus fixe n'a pas en effet perdu toute propriété pathogène pour l'homme.

Déjà, en 1888, Protopopoff recommandait l'emploi de moelles très virulentes. Plus tard, di Mattei, Babes, revenant sur cette question, préconisaient les inoculations de moelle du premier jour. A Wilna, W. Orlowski constate que leur injection en grande quantité peut prolonger l'incubation de la maladie. Depuis 1902, il a entrepris le traitement des personnes gravement mordues au moyen d'inoculations bi-journalières de 5 gr. d'émulsion de moelles desséchées, y compris celle du premier jour. En 1903, il n'hésite pas à administrer jusqu'à 200 gr. de dilutions médullaires dans l'espace de trois semaines, traitement qui lui donne les meilleurs résultats, particulièrement à la suite de morsures à la tête par des loups.

A Cracovie, Nitsch inaugure, en 1903, le mode suivant :

Jours de traitement :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age des moelles :	6-5	6-5	5-4	4-3	3-2	6-4	4-3	3-2	3-2	2-1

Comme Remo Segré à Milan, Ivo Novi à Bologne, Nitsch donne non plus 2 mm., mais 10 mm. de moelle par chaque injection, et sans attendre le dépôt dans

l'émulsion des gros fragments de substance nerveuse, ce qui a pour effet de provoquer des rougeurs et de la tuméfaction. De plus, comme, à l'institut de Cracovie, la série des moelles n'était pas toujours au complet, Nitsch[1] commençait quelquefois par la moelle du quatrième jour.

Enfin, Bareggi, s'appuyant sur les recherches expérimentales de Marx chez les singes, ainsi que sur les résultats obtenus à Barcelone par Ferran, adopte le traitement par le virus fixe pur, dont il laisse seulement reposer l'émulsion afin de ne pas inoculer les fragments trop volumineux. D'après Bordoni-Uffreduzzi, qui commente[2] cette méthode, cinq personnes seraient mortes de « rage expérimentale » à la suite de ce traitement.

Par contre, on sait que Wissokowicz a pu inoculer le virus fixe dans les veines des malades, sans aucun accident.

Une question d'ailleurs se pose en présence des cas de mort observés par Bareggi, et en général de tous ceux qui peuvent survenir à la suite du traitement antirabique : comment reconnaître si la rage est due au virus de la morsure, ou bien à celui qui fut administré préventivement contre ses suites ; autrement dit, peut-on savoir si la rage d'un individu traité est imputable au virus des rues ou bien au virus fixe?

Il y a lieu, semble-t-il, de tenir compte des trois considérations suivantes :

1° L'époque à laquelle la maladie est apparue.

[1] Nitsch, *Wien. klin. Woch.*, 1904, n° 36.
[2] *Baumgartens Jahresber*, 1889, p. 141.

« Parmi les personnes traitées et qui ont succombé, dit Pasteur, plusieurs sont mortes dans les jours qui ont immédiatement suivi le traitement. Elles devraient être retranchées de la statistique. Il est évident que l'effet des inoculations préventives n'est pas instantané, qu'il faut, pour que l'immunité soit acquise, qu'un certain temps soit écoulé, tout comme dans les cas de vaccination jennérienne...

« L'incubation de la rage étant de quinze jours environ chez le chien, quand on pratique l'inoculation intracranienne, il serait de toute justice de ne pas compter, pour l'évaluation de la mortalité, tous les cas où la rage a éclaté dans les quinze jours qui ont suivi le traitement... » D'où il résulte que tout cas de mort survenu dans les quinze à vingt jours après le début du traitement ne saurait être imputable qu'à la morsure.

2° L'aspect clinique de la maladie. En général, le virus des rues donne la rage furieuse ; le virus fixe, la forme paralytique. Toutefois on sait, depuis les recherches de Gamaléia, que celle-ci s'observe aussi à la suite de morsures.

3° La durée de l'incubation chez les animaux injectés dans le *cerveau* avec le bulbe du malade, le virus fixe donnant la rage après sept ou huit jours, le virus des rues seulement au bout de deux ou trois semaines environ.

Mais nous avons vu qu'il existe dans la nature des cas de virus renforcé.

Nitsch est convaincu, ainsi que Marx, de l'innocuité du virus fixe pour l'homme. Il s'est injecté à lui-même, sous la peau du ventre, le 29 décembre 1903,

un fragment de moelle dorsale de 4-5 mm. provenant du 858ᵉ passage chez le lapin. Les animaux témoins succombèrent à la rage. Nitsch ressentit seulement quelques douleurs pendant deux jours.

Nous pensons également que le virus fixe utilisé dans les laboratoires, et en particulier celui de l'Institut Pasteur de Paris, a perdu pour l'homme son pouvoir pathogène, tout au moins que son injection dans le tissu cellulaire sous-cutané de la région abdominale pourrait se faire sans aucun risque. Mais il en serait peut-être autrement si ce même virus fixe était introduit en un point particulièrement riche en filets nerveux, tel que la pulpe digitale.

Nous-même avons été piqué très profondément à l'extrémité de l'auriculaire avec une aiguille chargée de virus fixe; nous ne conclurons pas de cet accident à l'innocuité générale de semblables piqûres. Une injection de virus fixe dans l'encéphale ou dans la chambre antérieure d'un singe anthropoïde nous édifierait assez bien sur son pouvoir pathogène pour le cerveau de l'homme. Il n'est pas à notre connaissance qu'une telle expérience ait été faite.

Même introduits chez l'homme dans le tissu cellulaire de la région abdominale, il pourrait se faire que des fragments un peu volumineux de l'émulsion virulente puissent rencontrer des filets nerveux et, chez certains individus, provoquer l'infection rabique.

Nous pensons donc qu'il serait imprudent de pratiquer systématiquement chez l'homme des inoculations de virus fixe pur. Aussi, afin de concilier l'innocuité du traitement antirabique avec l'emploi des moelles les plus virulentes, et par cela même les mieux douées des

propriétés vaccinales, nous avons eu l'idée d'appliquer au traitement préventif de la rage chez l'homme l'emploi des *mélanges virus-sérum* qui nous ont donné chez le chien de si bons résultats.

Les avantages de cette préparation nous paraissent considérables.

D'abord elle peut être inoculée sans aucun danger : il nous suffit de rappeler que, chez les animaux, nous n'avons *jamais* vu la rage éclater à la suite de l'injection d'une telle émulsion préparée avec *excès de virus*. Si elle peut se montrer infectante pour le cerveau, elle reste inoffensive dans une région pauvre en terminaisons nerveuses ; la raison principale en est que la présence du sérum spécifique facilite singulièrement la résorption de la substance virulente.

Voici le procédé, tel qu'il est adopté à l'Institut Pasteur de Paris. On broie finement 1 gr. de bulbe du lapin de passage, et on prépare ainsi une émulsion dans 10 cc. de bouillon faible ou d'eau physiologique ; on la passe à travers un linge. A 2 cc. de cette dilution décimale on ajoute 4 cc. de sérum antirabique de mouton, et on injecte ce mélange (6 cc.) sous la peau du ventre, en deux points.

La même inoculation est répétée les trois jours suivants, après quoi le malade est soumis aux injections des moelles desséchées à partir de celle du sixième jour.

Il nous semble utile de commencer le traitement de l'homme par les mélanges virus-sérum. Les expériences de Remlinger ont montré que ceux-ci pouvaient encore préserver des animaux infectés dans la chambre antérieure, à la condition d'être inoculés dans les trois

jours qui suivaient cette épreuve. Ces mélanges doivent donc assez rapidement conférer à l'organisme l'immunité; celle-ci est ensuite fortifiée par le traitement pastorien.

Il ne faut pas oublier, en effet, que si l'on en juge par la date d'apparition des substances immunisantes dans leur sérum, il faut aux malades traités par la méthode pastorienne environ vingt jours (Kraus et Kreissl) avant d'être immunisés. Nous n'avons pas encore eu l'occasion de rechercher si le sang des individus traités par les mélanges virus-sérum a des propriétés antirabiques plus précoces : dans une semblable recherche, il faudrait nécessairement tenir compte du sérum injecté.

Depuis 1904, ce traitement préliminaire par les mélanges virus-sérum est appliqué à toute personne se présentant à l'Institut avec une morsure grave, que cette gravité vienne de son siège, ou bien de sa profondeur, ou enfin d'un retard dans l'application du traitement.

Les cas où les malades viennent subir les inoculations longtemps après leurs morsures sont très rares en France; mais cette méthode serait très précieuse dans les nombreux pays où il en va tout autrement.

Il n'est pas encore possible de formuler un jugement sur cette addition au traitement pastorien : pour le faire il faudra attendre encore plusieurs années. Tout ce que nous pouvons dire, c'est que depuis l'emploi des mélanges virus-sérum la statistique n'a cessé d'aller en s'améliorant.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ABBA. — 1. Statistique de Turin, 1896-1897. *A. de l'I. P.*, XII, 1898, p. 774.

2. — — 2. et BERTARELLI, Sul cosidetto « Saccharomyces aureus lyssae » (Levy). *Giorn. della R. Accad. di Med.*, Torino, 1903, t. IX, ann. 66.

3. — — 3. et BORMANS, Sur le diagnostic histologique de la rage. *A. de l'I. P.*, 1905, t. XVIII, p. 49. *Riv. d'Ig.*, t. XVI, 1905, p. 733.

3 bis. ABUNDO (d'). — Voir aussi DI VESTEA.

4. ACOSTA (E.). — 1. Notas sobre la rabia. *Cronica médico-quirurgica de la Habana*, 1892. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XII, 1892, p. 703.

5. — — 2. Un caso de rabia (avec Statistique). *Cronica méd. quirurg. de la Habana. Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XVIII, 1895, p. 136.

6. ADAMI. — Une épidémie de rage sur un troupeau de daims. *Annal. de l'I. P.*, 1889, nº 62, p. 658.

7. ALBANESI (M.). — 1. Virulenza dell' umor acqueo in un caso di rabbia umana. *Clin. vet.*, 1893, t. XVI, p. 517.

8. — — 2. Nicht übertragbare Wut? *Nuovo Ercolani*, 1898, t. III, p. 312.

9. ALEZAIS — et BRICKA, Les altérations des muscles dans la rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, nᵒˢ 8 et 14.

10. ALFIERI. — Di alcune alterazioni istologiche oculari nella rabbia sperimentale del coniglio. *Archiv. per le sc. mediche*, 1898, t. XXII, nº 1.

10 bis. ALMAGIA (M.). — Neutralizzazione del virus rabico mediante la colesterina. *R. della R. Acc. med d. Roma*, 28 avril 1907.

11. ALLARA. Wut bei einem Ochsen. *Clin. veterin.*, 1894, p. 312, t. XVII.

12. AMATO (D'). 1. Sull' eziologia della rabbia. *Atti del Congr. di med. int. Padova*, 1903. *Bull. de l'I. P.*, t. II, 1904, p. 386.

13. — 2. I corpi di Negri in rapporto all eziologia e alla diagnosi della rabbia. *Rif. Med.*, Ann. 20, 1904.

14. — 3. Sull' esistenza in natura di virus rabico rinforzato. *Rif. med.*, 1904, nº 6, t. XX, p. 5.

15. ANDERSON (J.-H.). Successful inoculations from a case of rabies. *Philadelphia Med. Journ. III*, 1889. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXVIII, 1900, p. 275.

16. ANDRÉ. Die Wut, 1895. *L'écho véter.*, p. 35.

17. ANGELICI (G.). Les nouvelles connaissances sur le virus rabique. *Rec. de méd. vét.*, 1904, p. 1771.

18. ANGLADE et CHOCREAUX, La réaction de la névroglie en présence du virus rabique chez le chien. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LIV, 1903, p. 575.

19. — *Soc. Biol.*, 24 mai 1902.

20. ANREP (W.). Ueber die Ptomaïne der Hunsdwut. *Petersburger Arch. f. Vet. Med.*, 1889. *Virch.-Hirsch Jahresber*, 1889, p. 551. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. VI, p. 119.

21. AOUST (J.). *Contribution à l'étude expérimentale de la vaccination antirabique*. Thèse Montpellier, 1901.

21 bis. ARCHAMBAUD. Cf. FELTZ.

22. ARLOING et PÉLISSIER, *Soc. sc. vétér.*, Lyon, 7 juillet 1901.

23. ASCHELMANN. Ueber den derzeitigen Stand der Wut-Schutzimpfungsfrage. *Centralbl. f. d. medic. Wiss.*, 1891. Ann. 29, p. 662. *Wiener med. Presse*, 1891, nº 24.

24. AUJESZKY (A.). 1. Ueber Immunisierung gegen Wut mit normaler Nervensubstanz. *Ctrlbl. f. Bakt.*, 1900, t. XXVII, p. 5.

25. — 2. Immunisierung gegen Tollwut mit normaler Hirnsubstanz. *Orvosi Hetilap.*, nº 44, p. 554.

26. — 3. Ein dem Wutvirus ähnlicher Infektionsstoff. *Ctrlbl. f. Bakt.*, I. Abt. t. XXXII, nº 5.

27. AUJESZKY (A.). 4. Erwiderung auf die Bemerkungen des Herrn Prof. Babes über die Beeinflussung der Wut durch normale Nervensubstanz. *Ctrlbl. für Bakt.*, t. XXVIII, 1900, p. 177.

28. — 5. Untersuchungen betr. die experimentelle Konstatierung der Wutkrankheit. *Veterinarius*, 1902, t. XVIII.

29. — 6. Ueber experimentelle Untersuchungen zur Sicherung der Wutdiagnose. *Veterinarius*, t. XXV, n° 18. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I. Referate, t. XXXIII. 1903, p. 417.

30. — 7. Ueber die Heilung der ausgebrochenen Wut. *Allatorvosi Lapok*, 1904, n° 14, p. 425. Zusammenstellung und Besprechung der veröffentlichten Fälle.

31. — 8. Die Tollwut vom wirtschaftlichen Standpunkt. *Allategészség.*, 1904, t. VII, p. 109.

31 bis. — 9. Voir aussi KURTZ.

32. AVILA FERNANDEZ Y DE PENA, Caso clinico de hidrofobia rabiosa seguido de curacion por el uso de la pita en el hospital general de Ecija. *Ctrlbl. f. Bakt.*, 1889, t. VI, p. 398.

33. BABES (V.). 1. Études sur la rage. *An. Ins. path. et bact. Bucharest*, p. 440.

34. — 2. *Études sur la rage et sur la vaccination antirabique*. Londres, Imprimerie de Eyre et Spottiswoode, 1892.

35. — 3. Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage. *A. de l'I. P.*, VI, 209, 1892.

36. — 4. Sur une élévation de température dans la période d'incubation de la rage. *A. de l'I. P.*, II, p. 374, 1888.

37. — 5. et LEPP, Recherches sur la vaccination antirabique. *A. de l'I. P.*, III, 1889, p. 384.

38. — 6. *Journal des connaissances médicales*, 1887, mai.

39. — 7. et TALASESCU, Etudes sur la rage. *A. de l'I. P.*, 1894, p. 435.

40. BABES (V.). 8. Sur la vaccination par les toxines latentes (contrebalancées par des antitoxines sanguines). *Bull. de l'Acad. de Méd.*, t. XXXIV, p. 216.

41. — 9. Sur le traitement de la rage par l'injection de substance nerveuse normale, *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, t. CXXVI, p. 986.

42. — 10. De la méthode roumaine dans le traitement de la rage. Extrait de la *Médecine orientale*, avril-mai 1897.

43. — 11. Bemerkungen über die Beeinflussung der Hundswut durch Injection von normaler Nervensubstanz und über Wuttoxine. *Ctrlbl. für Bakt.*, t. XXVII, Abt. I, p. 564.

44. — 12. Neuere Untersuchungen über die Wirkungen der Nervensubstanz bei Erkrankungen des Nervensystems. *Klin.-therap. Wochenschr.*, n°s 24-25.

45. — 13. Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage. *Presse méd.*, 20 octobre 1906.

46. — 14. Untersuchung über die Negrischen Körper und ihre Beziehung zu dem Virus der Wutkrankheit. *Zeits. f. Hyg.*, LVI, 24 mai 1907, p. 435.

47. — 15. et TALASESCU, Die Lehre von der Hundswut zu Ende des 19. Jahrhunderts. *Berl. klin. Wochenschr.*, n°s 42-43, 1900.

48. — 16. Ueber Wuttoxine. Internat. Beiträge z. inn. Med. — *Festschr. z. 70 jähr. Geburtstage. V. Leydens.*, t. I, p. 39. Berlin, 1902.

49. — 17. Hundswut und ihre Behandlung. *VII. internat. Kongr. f. Hyg.*, 1891. *Ctrtbl. f. Bakt.*, t. XI, p. 118, 1892.

50. — 18. et CERCHEZ, Expériences sur l'atténuation du virus rabique. *A. de l'I. P.*, 1891, t. V, p. 625.

51. — 19. Studien über die Wutkrankheit. *Virchows Archiv.*, 1887, t. CX, X. Folge. T. X, p. 562.

52. — 20. Ueber die Natur des Wutgiftes. *Centralbl. f. Bakt.*, II, 1887, p. 188.

53. BABES (V.). 21. et MIHAILESCU, *Annal. de l'Inst. de Path. et Bact. Bukarest*, 1891.

54. — 22. Le diagnostic rapide de la rage par l'examen microscopique du bulbe du chien mordeur. *Bullet. de l'Acad. de méd.*, 1900, nº 4, p. 421, 459.

55. — 23. Untersuchungen über die Hundswut. *Centr. f. d. med. Wiss.*, 1887, nº 37. *Centr. f. Bakt.*, III, 1888, p. 708.

56. — 24. Bemerkungen, die Leitung des Wutgiftes durch die Nerven betreffend. *Fortschritte d. Med.*, 1889.

57. — 25. Ueber die ersten erfolgreichen Impfungen gegen die Hundswut mittelst des Blutes immunisierter Tiere. *Dtsch. med. Woch.*, 1892, p. 915.

58. — 26. Les nodules rabiques et le diagnostic rapide de la rage. *Presse méd.*, 1900, p. 169.

59. — 27. Sur les lésions précoces des centres nerveux dans la rage. *Sem. méd.*, 1898, p. 471.

60. — 28. Le traitement préventif de la rage. *Annal. de méd. vét.*, avril 1898.

61. — 29. Ueber die Behandlung von 300 von wütenden Wölfen gebissenen Personen im Bukarester patholog.-bactériol. Institut. *Zeitschr. f. Hyg. u. Infectionskrankh.*, 1904, t. XLVII, p. 179.

62. — 30. et RIEGLER, Zur Lyssatherapie. (Norm. Nervensubstanz.) *Acad. des sciences*, 1898, mars.

63. — Sonderabdruck aus der Leyden Festschrift.

64. BAHR, MEHRDORF, KLEINPAUL, Die Incubationszeit der Tollwut. *Arch. f. Tierheilkde*, 26, Jahrg. 1900, p. 342.

65. BAILLET. Les chiens à Bordeaux. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, juin 1898.

66. BAMBERGER (E.). Fall von paralytischer Lyssa humana. *Wien. klin. Woch.*, 1896.

67. BANDINI (P.). Contributo alla conoscenza dei corpi di Negri nella Rabbia. *Arch. per le sc. med.*, t. XXVIII, 1904, p. 207.

68. BARBE. Un cas de rage tranquille chez une vache. *Recueil*, 1889, 15 août, p. 495.

69. BARDACH. 1. Sur la vaccination intensive des chiens inoculés de la rage par trépanation. *A. de l'I. P.*, 1887, p. 84.

70. — 2. Le virus rabique dans le lait. *A. de l'I. P.*, 1887, p. 180.

71. — 3. Nouvelles recherches sur la rage. *A. de l'I. P.*, II, 1888, p. 9.

72. — 4. Notes de laboratoire. *A. de l'I. P.*, I, 1887.

73. — 5. Résultats statistiques de l'Institut antirabique d'Odessa. *Transact. VII. internat. Congr. Hyg.*, 1891. London, 1892, III, p. 35.

74. — 6. Zur Frage der Präventivimpfungen bei Hydrophobie. *Centrlbl. f. Bakt.*, t. III, p. 477.

75. BARRATT. 1. J.-O. WAKELIN, Note on the disintegration of rabid brain substance. *Proc. of R. Soc.*, 1903, t. LXXII, p. 353.

76. — 2. Centrifugation and disintegration in relation to the virus of rabies. *Ctrlbl. f. Bakt. Abt.*, I, t. XXXV, 1904, p. 633.

77. BARTOLUCCI. Tollwut und Hundebisse. *Il nuovo Ercolani*, 1903, p. 409.

78. BARZOFF. Un cas de gestation extra-utérine avec symptômes rabiformes. *Recueil de méd. vét.*, février 1899, t. VI, série VIII, p. 90.

78 bis. BASCHIERI. Sulla diagnosi rapida della Rabbia. *Soc. med.-chir. di Bologna*, 24 avril 1906.

79. BAUER. 1. Incubationsdauer der Tollwut beim Menschen. *Münchn. med. Woch.*, 1886, nos 37-39.

80. — 2. *Tiermedicin. Rundschau*, t. I, 1886, p. 162.

81. BAUGHMANN (D.-E.). Tollwut. *Americ. Vet. Review*, mai 1902.

82. BECK. 1. Bericht über die Tätigkeit der Wutabteilung am Inst. f. Infektionskrankh. zu Berlin während des Jahres 1900. *Klin. Jahrb.*, 1902, t. X.

83. — 2. Bericht für 1901. *Klin. Jahrb.*, 1902, t. X.

84. — 3. Der Tollwuterreger des Dr. Negri. *Fortschr. d. Vet.-Hyg.*, Ann. I, f. IX, 1903, p. 253.

85. Beck. — 4. Tollwut und Hundestaupe. *Arch. f. Tierheilkde*, t. XXVIII, f. 5, 1902, p. 506.

86. Belitzer. — Versuche über die Diagnose der Tollwut nach der Methode von Galli-Valerio. *Arch. f. Vet.-Wiss.*, 1902.

87. Belli (C.-M.). — Der Einfluss niederster, mit flüssiger Luft erhaltener Temperaturen auf die Virulenz der pathogenen Keime. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXI, 1902, p. 355.

88. Benedikt. — Zur patholog. Anatomie der Lyssa. *Virchows Arch.*, 1875, t. LXIV; 1878, t. LXXII.

89. Benetazzo (M.). — Ein Fall von Wut beim Schaft. *Clin. vet.*, 1892, t. XV, p. 325.

90. Berger. — Beobachtungen über die Wutkrankheit der Haustiere. *Tierärztl. Ctrlbl.*, 1904, t. XXVII, n° 28, p. 433.

91. Bermbach. — Gutachten über einen wegen Tollwutverdachts getöteten Hund. *Berl. tierärztl. Wochenschr.*, 1904, n° 23, p. 424.

92. Berstl (M.). — Massnahmen gegen die Hundswut. *Oesterreich. Monatsschr.*, nov. 1898, 23e ann., p. 502.

93. Bert. — 1. Contribution à l'étude de la rage. *Compt. rend. Acad. des sc.*, t. CCXCV, 1882, p. 1253.

94. — 2. Ueber Hundswut. *Dtsch. med. Wochenschr.*, 1883.

95. Bertarelli. — 1. Sui rapporti tra le modificazioni di virulenza del virus rabido e le modificazioni dei corpi di Negri. *Riv. d'Ig. e Sanita pubbl.*, XIV, 1903, p. 790.

95 bis. — 2. Voir Abba. 2, Heller.

96. — 3. et Volpino 1, Ricerche ed osservazioni sperimentali sulla rabbia. *Riv. d'Ig. e Sanità pubbl.*, XIV, 1903, p. 874.

97. — 4. Ricerche ed osservazioni sperimentali sulla rabbia. *Ibid.*, 1905, Ann. 16, p. 774.

98. — 5. et Volpino 2, Nachforschungen und experimentelle Beobachtungen über die Wutkrankheit. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, t. XXXV, 1904, p. 729.

99. BERTARELLI. 6. et VOLPINO 3, Morphologische Beobachtungen über einen Fall von Wutkranklreit beim Menschen. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, t. XXXV, 1904, p. 221. *Riv. d'Ig.*, 1903, Ann. 14, p. 657.

100. — 7. Ueber Beziehungen zwischen Virulenzmodifikationen des Wutvirus und Veränderungen der Negrischen Körperchen. *Ibid.*, t. XXXVI, 1904, p. 42.

101. — 8. et VOLPINO 4, Experimentelle Untersuchungen über die Wut. Filtration des Strassenvirus und Erschöpfung des Virus durch die Filter. *Ibid.*, t. XXXVII, 1904, p. 51. *Riv. d'Ig.*, XV, 1904.

102. — 9. Ueber die Wege, auf denen das Wutvirus zu den Speicheldrüsen des Hundes gelangt. *Ibid.*, p. 213.

103. — 10. Experimentelle Untersuchungen und Beobachtungen über die Tollwut. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, Orig., t. XXXIX, 1905, p. 399.

103 bis. — Die Negrischen Körperchen im Nervensystem der Wutkranken Tiere. *C. f. Bakt.*, 1906, t. XXXVII, nos 18-20.

104. BEURNIER. 1. Beitrag zum Studium der Wutkrankheit beim Pferde. *Rev. vétérin.*, mars 1889, p. 109.

105. — 2. BOCQUET et CASTEL, Wut beim Pferd. *Rev. vétérin.*, 1889, mars.

106. BEX. Les inoculations préventives contre la rage, d'après S. Uffelmann. *Annal. d'hygiène publ.*, 1886, août, p. 97.

107. BIFFI (U.). Sulla diagnosi istologica della rabbia. *Annal. d'Ig. Speriment*, t. 11, 1901, F. 2, p. 173. *Semaine méd.*, 21 mai 1902, et *Ctrlbl. f. Bakt.* Referate, t. XXXI, 1902, p. 223.

108. BIGGS. 1. Pasteurs Methode der Schutzimpfung gegen Hundswut. *Dtsch. med. Wochenschr.*, 1886, n° 5.

109. — 2. The etiology of rabies and the method of M. Pasteur for its prevention. *The americ. med. news*, 1886, n° 3. *Boston med. and surg. journ.*, 1886, 1er avril.

110. BLANCHARD. Die Steuermarke, ein Prophylacticum gegen Tollwut. *Bull. de la soc. centr.*, 1904, t. LXXXI, p. 553.

111. Blasi (de) et Russo Travali, *Rendiconto delle vaccinazioni profilattichi ed esperimenti esequiti nell' Instituto antirabbico e di microscopia clinica della città di Palermo.* Palermo, 1889. *Rif. med.*, V, 1889, p. 602.

111 bis. — Saggi di osservazione ultramicroscopica. *Boll. d. R. Accad. med. di Roma*, t. XXXII, f. 4, p. 8.

112. — 2. Richerche sulla rabbia. *Riform. med.*, 1890, n°s 19 et 20.

113. — 3. Statistique de l'Institut antirabique de Palerme, *Annal. de l'Inst. Past.*, III, 1889, p. 270.

114. — 4. *Annal. de l'Inst. Past.*, V, 1891, p. 646.

115. — 5. *Annal. de l'Inst. Past.*, X, p. 238.

116. — 6. La rage expérimentale chez le chat. *A. de l'I. P.*, VIII, 1894, p. 338.

117. — 7. *Boll. d. soc. d'Igiene.* Palerme, 1889.

118. — 8. Risultati statistici delle vaccinazioni antirabische nell' Istituto di Palermo. *Rif. med.*, 1890, VI, p. 686.

119. — 9. Contributo alla conoscenza dei virus filtrabili. *Annal. d'Ig. speriment.*, 1904, n° 3, p. 365.

120. — 10. La filtrazione del virus della rabbia. *Ibid.*, p. 603.

120 bis. — 11. Voir Celli.

121. Blazekovic (F.). Zur Präventivinoculation Pasteurs. *Osterr. Monatsschr. f. Tierheilkde*, IX, Ann. 1884, p. 17.

122. Blumberg (C.). Zur Wutfrage. *Centrlbl. für Bakt.*, t. VII, 1890, p. 766. *Wissenschaftl. Notizen des Kasanschen Vet. inst.*, 1809. Ref. *Oesterr. Monatsh. f. Tierheilkde*, 1889, t. XIII, p. 357.

123. Boeninghaus. *Ueber Hundswut vom sanitätspoliz. Standpunkt aus Tiermedizin.* Vorträge, herausgegeben von S. Schneidemühl. Kiel. Verlag : Arthur Felix, Leipzig, 1894.

124. Bohl (C.). Zur Frage der Wutdiagnose. *Arch. f. Tierheilkde*, t. XXVIII, n° 5, 1902, p. 523.

125. BOHNE. Beitrag z. diagn. Verwerthbarkeit der Negrischen Körperchen. *Zeits. f. Hyg.*, t. LII, f. 1, 21 décembre 1905, p. 87, 1 pl.

125 bis. — Die Negrischen Körperchen und ihre Bedeutung für die Diagnose der Tollwut. *Zeits. f. Inf. par. Krankh. u. Hyg. d. Haustiere*, t. II, f. 2.

126. BOLLINGER (O.). 1. Zur pathologischen Anatomie der Hundswut. *Virchows Archiv.*, t. LV, 1872.

127. — 2. Hundswut. Ziemssen : *Hdbch. der spec. Path.*, t. III.

128. — 3. Zur Prophylaxis der Hundswut. *Münchn. med. Woch.*, 1886, n° 12.

129. BOMBICI. 1. Sul tempo della diffusione nell' organismo del virus rabido. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XII, 1892, p. 870. *Lo sperimentale*, 1892, p. 170.

130. — 2. Sulla virulenza delle capsule surrenali del coniglio nella rabbia. *Rif. med.*, VI, 1890, p. 471.

131. — 3. Sopra la transmissione della rabbia dalla madre al feto. *Gazz. degli ospitali*, 1892, p. 587. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XII, 1892, p. 869.

131 bis. BONGIOVANNI. I corpi di Negri e l'infezione rabida da virus fisso a lento de corso. *Rendiconti di R. Accad. dei Lincei*, t. XIV, f. 9. p. 454.

132. BORDONI-UFFREDUZZI (G.). 1. Statistique de l'Institut antirabique de Turin. *A. de l'I. P.*, V, 1891, p. 642. *A. de l'I. P.*, IX, 771, 1895.

133. — 2. A proposito di un caso di guarigione di rabbia nell' uomo. *Rif. med.*, 1892, n° 112.

134. — 3. Deux années de cure Pasteur. Rapport au Syndic de Turin, 1889. *A. de l'I. P.*, III, p. 205.

135. — 4. Sur le traitement antirabique de Pasteur. *Transact. VII. internat. Congr. Hyg.*, 1891, London, 1892; III, p. 12.

135 bis. BORMANS. Voir ABBA.

136. Bosc. 1. Etude et signification des lésions de la rage. Lésions du système nerveux, lésions des parenchymes. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, t. LIV, p. 1254.

137. — 2. Recherches sur l'étiologie de la rage. *Soc. de biol.*, séance du 21 nov. 1903.

138. Bouley (H.). 1. Communication relative aux cas de rage constatés en France 1863-1868. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1870.

139. — 2. Sur la rage. *Rec. de méd. vét.*, janv. 1883.

140. Bradford. Two Lectures on Rabies. *The Lancet*, 1900, p. 593 et 753.

140 bis. Brancaleone. Voir Russo Travali.

141. Bratschikow. Wut bei Rindern. *Arch. f. Veter. med.*, 1893, t. II, p. 183.

142. Brouardel. Sur les paralysies au cours du traitement antirabique. *Bullet. de l'Acad.*, 1897, nº 25.

143. Bruce et Loir. Les maladies du bétail en Australie. *A. de l'I. P.*, t. V. 1891.

144. Bruschettini (A.). 1. Sur la manière dont se comporte le virus de la rage dans le vide et dans plusieurs gaz. *Annal. de Microgr.*, t. III, 1890.

145. — 2. Bakteriologische Untersuchungen über die Hundswut. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XX, 1896, p. 214.

146. — 3. Erwiderung auf den Artikel von Dr. Marx, Aetiologie. etc. *Ibid.*, t. XXI, 1897, p. 203.

147. Bujwid (O.). 1. Statistique du traitement antirabique à Varsovie. *A. de l'I. P.*, 1887, I, p. 241. *A de l'I. P.*, V, p. 710.

148. — 2. La méthode Pasteur à Varsovie. *A. de l'I. P.*, III, p. 177.

149. — 3. Sur divers modes du traitement de la rage. *Compt. rend. de l'Acad. des Sc.*, t. CVII, 1888, p. 821.

150. — 4. Les résultats des vaccinations antirabiques obtenus à Varsovie. *Transact. of the VII internat. Congr. Hyg. et Dem.*, 1891, III, p. 51.

151. — 5. Einige Mitteilungen über Tollwut und Pasteur'sche Kur. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. III, p. 798.

152. Bujwid (O.). 6. Ueber die Schutzimpfungen gegen Tollwut in den Jahren 1894-1895 (Cracovie). *Oesterr. Sanitätswesen*, 1895, n° 52. *Hygien. Rundschau*, 1895, p. 574.

153. — 7. et Klemensiewicz (Z.). *Statistik Krakau*, 1901. *Ctrlbl. f. Bakt.* Ref., t. XXXI, 1902, p. 561.

154. Bulletin de l'Institut Pasteur. T. I, II, III, IV, années 1903, 1904, 1905, 1906.

155. Cabanès. Misserfolge der Wutimpfung. *Berl. tierärztl. Woch.*, 1894, p. 586.

156. Cabot (F.). 1. Ueber Aetzung von Wunden, mit Tollwutvirus infiziert. *The Med. News*, 1899, n° 11.

157. — 2. Report of experimental work on the dilution method of immunization from Rabies. *Journ. of experim. Med.*, vol. III, p. 181.

158. — 3. Wie verhütet man die Tollwut? *The med. news*, 1903, t. LXXIII, p. 297.

159. Cadéac. 1. Symptômes rabiformes chez un chien, consécutifs à la perforation du duodénum par deux ténias. *Revue vétér.*, 1888 13e ann., p. 169.

160. — 2. Paralysie de la mâchoire inférieure chez le chien. *Journ. de méd. vét.*, nov. 1893.

161. Cagny. La rage du mouton. *Recueil*. Bull. 1887, p. 531.

162. Calabrese. 1. Sull'azione dei raggi di Röntgen sul virus della rabia. *Rif. med.*, XXI, 1905, n° 47.

163. — 2. Sull'azione del radio sul virus rabico. *Rif. med.*, XXII, 1906, n° 2.

164. — 3. Sur l'existence dans la nature d'un virus rabique renforcé. *A. de l'I. P.*, X, 1896, p. 97.

165. — 4. Untersuchungen über die Immunisation gegen Rabies. *Ctrlbl. f. allg. Path.*, IX, p. 314. 8° *Congresso di Med. int.*, Napoli, 1897.

166. — 5. Contributo allo studio della rabbia paralitica nell' uomo. *Rif. med.*, 1897.

167. — 6. Immunisierung betr. *Clin. med.*, 1899.

168. CALABRESE. 7. Les centres nerveux d'animaux sains ou immunisés à l'égard de la rage, peuvent-ils neutraliser le virus rabique? *Semaine méd.*, 1er février 1899. *Clin. mod.*, janv. 1899.

168 bis. — 8. Voir GERMANO.

169. — 9. et RUSSO, A., *Rendiconto delle vaccinazioni antirabbiche del triennio* 1901-1903. Napoli, imp. F. San Giovani, 1904.

169 bis. *Rendiconto delle vaccinazioni antirabbiche praticate nel bienno* 1904-1905 *nell' Istituto antirabbico di Napoli.* Imp. Sangiovanni. Naples, 1906.

170. CALDERWOOD. A case of rabies in the horse. *The veterinarian,* 1887, t. LXI, avril.

171. CALMETTE (A.). 1. Notes sur la rage en Indo-Chine. *A. de l'I. P.,* V, 1891, p. 633.

172. — 2. et PINEAU. Les vaccinations antirabiques pratiquées à Saïgon, 1892-1893. *Arch. de med. nav.,* 1893, LX, p. 81.

173. CANTANI. 1. Résultats obtenus à Naples par l'emploi de la méthode préventive antirabique de M. Pasteur. *Bull. de l'Acad. de méd.,* 1887, XVII, p. 138.

174. — 2. Statistica generale dell' istituto antirabico di Napoli. *Giorn. internaz. de sc. med.* Napoli, 1890, XII, p. 504.

175. — 3. Sul valore delle inezioni endocraniche nella tecnica e nelle diagnosi batteriologiche. *Riv. crit. di Clin. Med.,* ann. 1.

176. — 4. et DI VESTEA, Risultati di più di un anno di osservazioni e di esperienze del Pasteur. *Rif. med.,* 1888, IV.

176 bis. CAPOBIANCO. Voir GERMANO.

177. CARDELLI (G.). Sull' affermata virulenza dell' umor acqueo negli animali rabbiosi. *Giorn. internat. delle scienze med.,* 1891, p. 50.

177 bis. CARITA. Voir PERRONCITO.

178. CASPER (M.). Pathologie der Tollwut. Lubarsch. u Ostertag. *Ergebnisse d. allg. Path.*, VII, ann. 1900-1901. Wiesbaden, 1902, p. 654.

179. CATTERINA (G.). Azione dei vapori di formaldeidi sui centri nervosi dei conigli morti di Rabbia sperimentale. *Ctrlbl.f. Bakt.,* t. XXIX, 1901, p. 161.

180. CAVAZUTTI. Le modificationi al metodo antirabbico. *Il Raccoglitore med.*, 1887, janv.

181. CELLI. 1. Alcune proprieta del virus rabbico. *Bull. della Soc. di med. di Roma,* VIII, 1886, p. 475.

182. — 2. et BLASI, 1. Ist das Wutgift filtrierbar? *Dtsch. med. Woch.,* 1903, t. XXIX, p. 945.

183. — 3. et BLASI, 2. Stazione di vaccinazione antirabbiche. *Boll. de Soc. d'Ig. di Palermo,* 1888, III, p. 299.

184. — 4. et BLASI, 3. *Sperimentale,* 1903, fasc. IV.

185. — 5. et MARINO ZUCO. Sulla trasmissione del virus rabbico da cane a cane. *Annali dell' Istituto d'Igiene sper. della R. Univ. di Roma,* t. II, p. 1, 1892.

186. CENTANNI. 1. Il metodo italiano di vaccinazione antirabbica. *Rif. med.,* 1892, VIII, n° 102-104.

187. — 2. L'immunizzazione specifica degli elementi dei tessuti nella rabbia. *Rif. med.,* 1893, n° 158-159. *Dtsch. med. Woch.,* 1893.

188. — 3. Beitrag zur Kenntnis der Serumtherapie bei Rabies. *Dtsch. med. Woch.,* 1893, p. 1061.

189. — 4. Per la diagnosi biochimica della rabbia. *Rendiconti della Accad. med.-chir di Ferrara,* agosto 1901.

189 bis. CENNTANNI. 1. Voir TIZZONI.

190. — 2. et MUZIO. La rabbia corneale. *Archivio per le scienze med.,* 1898, t. XXII, n° 3.

190 bis. CERCHEZ. Voir BABES.

190 ter. CHAMBERLAND. Voir PASTEUR.

191. CHANTEMESSE. La rage confirmée peut-elle s'atténuer, peut-elle guérir? *Merc. méd.,* 1891, p. 209.

192. CHAUVEAU. La prophylaxie de la rage. *Annal. d'hyg.,* 1891, t. I, p. 502.

193. CHAUVRAT. Symptômes rabiques provoqués par des Linguatules ténioïdes et des nématodes. *Recueil,* août 1890.

194. CHMJELEWSKY (I. K.) et SKSCHIVAN. *Eine milde Form paralytischer Lyssa nach Pasteur'scher Schutzimpfung* (en russe). *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I. Referate, t. XXXIV, 1903, p. 146.

195. CHOUMOVA-SIMONOVSKAJA et SIEBER. Ueber den Einfluss der Bakterientoxine und des fixen Wutgiftes auf die Oxydationsvorgänge im tierischen Organismus (en russe). *Archiv. biolog.* XI. Supplem., 1904, p. 68.

195 bis. CLAIRMONT. Voir KRAUS.

196. COATS. Three cases of hydrophobia. *The Lancet*, 1877.

197. COLIN. Sur la vaccination rabique. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1886, n° 45.

198. CONTE (M. A.). 1. Traitement préventif de la rage chez le cheval par les injections intra-veineuses de virus rabique. *Rev. vét.*, 1902, p. 434.

199. — 2. Sur l'absorption des virus par les muqueuses. *Ibid.*, 1893, p. 568.

200. COPE et HORSLEY. La rage parmi les daims du Parc Richmond. *A. de l'I. P.* II., 1888, p. 158. *Rec. de méd. vét.*. 1888, n° 4.

200 bis. COSTA (CELESTINO DA). Sur la présence des corpuscules de Negri dans la surrénale du cobaye rabique. *Bull. de la Soc. portug. des Sc. nat.*, t. II, f. 1, 28 janvier 1908.

201. COURMONT 1. et LESIEUR. La polynucléose de la rage clinique ou expérimentale. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LIII, p. 188. *Journ. phys. et path. gén.*, 1901, p. 599.

202. — 2. et NICOLAS. Etude sur la virulence de l'humeur aqueuse des lapins morts de rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LV. déc. 1903, p. 1595. *Journ. de phys. et path. génér.*, janv. 1904.

203. CROCQ. Les lésions anatomo-pathologiques de la rage sont-elles spécifiques? *Journ. de neurologie*, 1890, p. 241.

204. CSOKOR. Die pathologischen Veränderungen im Centralnervensystem wütender Hunde. *Oesterr., Vierteljahrschr. f. wiss. Vet.-Kunde*, t. LIV, 1880, p. 1.

205. CURD. Wut bei einer Kuh. *Vet. Journ.*, 1890, p. 267.

206. DADDI (G.). 1. Sulle alterazioni dei ganglii spinali e sulla diagnosi istologica della rabbia. *Riv. crit. di Clin. med.*, 1900, p. 19.

207. — 2. Contributo alla anatomia patologica della rabbia nell' uomo. *Bollet. della Soc. med.-chir. di Pavia*, 1897.

208. — 3. Sulla diagnosi della rabbia. *Riv. crit. di. Clin. med.*, 1900, n° 14.

209. — 4. Sulle lesioni istologiche del sistema nervoso nella rabbia. *Riv. critica di Clin. med.*, anno II, n° 26-29, 1901.

210. — 5. Sull' eziologia dell' idrofobia. *Riv. crit. di Clin. med.*, 1903, Ann. IV, n° 22.

211. — 6. Ricerche sulla rabbia. *Riv. crit. di Clin. med.*, Ann. V, 1904.

212. — 7. La diagnosi istologica dell' idrofobia. *Riv. d'Ig.*, XII, 1901, p. 933.

213. — 8. et SILVESTRINI (R.). Una singolare infezione cerebro-spinale sperimentale con evidenti e profonde alterazioni poliocellulari. *Le sperimentale*, 1898, t. LII.

213 bis. DANYSZ. De l'action du radium sur le virus rabique. *Ann. I. P.*, t. XX, p. 206.

214. DARNET. La rage. Buenos-Aires, 1889. *A. de l'I. P.*, III, 1889.

215. DAVEY. A singular result of rabies. *The veter.*, 1881, p. 379.

216. DAWSON CHAS (F.). A new method of applying the rabies test. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXIX, 1901, p. 492. *Americ. Vet. Rev.*, 1901, t. XXV, p. 24.

217. DECROIX (M. E.). 1. Considérations rétrospectives sur la rage. *Recueil de Méd. vét.*, 30 avril 1890.

218. — 2. Cas de guérison de la rage. *Ibid.*, 1881, p. 56.

219. — 3. LEBLANC, TRASBOT, GORBAUX, CADIOT, etc. Considérations rétrospectives sur la guérison de la rage. *Rev. Bull.*, 1890, p. 154.

220. DEGIVE (Alph.). 1. Mesures préventives contre la rage. *Annal. de méd. vét.*, 1891, t. XL, p. 177.

221. — 2. Diagnostic de la morve et de la rage dans les cas difficiles, où les symptômes caractéristiques font défaut. *Annal. belg.*, 1887, p. 141.

222. Delpérier. 1. Les corps étrangers déglutis par un chien n'ont aucune valeur confirmative de la rage. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.*, t. IX, 1891, p. 557, p. 581. *Rec. de méd. vét.*, 1891, n° 22.

223. — 2. Diagnostic de la rage. *Ibid.*, t. X, 1892, p. 131.

224. — 3. La rage chez l'homme. *Bull. vét.*, 1904, XIV, p. 430.

225. Delannoy. Zur antirabischen Behandlung von Rindern, welche von einem wutkranken Hund gebissen waren. *Journ. de méd. vétér.*, 1904, p. 19.

226. Delaute (M. J.). Une enzootie de rage bovine. *Annal. de méd. vét.*, 1891, t. XL, p. 9.

227. Dely (E.). Wut beim Pferd. *Veterinarius*, 1890, n° 1.

228. Desguin. Un cas de rage de plus de deux ans d'incubation et un traitement à l'Institut Pasteur. *Bull. belge*, 1889, p. 249.

229. Dexler. Zur Diagnostik der Hundswut. *Prag. med. Woch.*, 1899, n° 4 et 5.

230. Diatroptoff. 1. Les vaccinations antirabiques à la station bactériologique d'Odessa. *A. de l'I. P.*, VII, p. 781.

231. — 2. Statistik Odessa 1897. *Ctrlbl. f. Bakt.*, XIX, 1896, p. 375.

232. Di Vestea (A.). 1. Communicazione all' Accad. Med. di Pisa in seduta 8 marzo 1904.

233. — 2. De piu recenti studii circa la natura del virus rabido. *Giorn. ital. d. Sc. Med.*, 1903, n°s 6 et 7. *Bull. de l'I. P.*, 1904, p. 212.

234. — 3. Nota micrografica sulla rabbia sperimentale del coniglio. *Atti R. Acad. Med.-chirurg. di Napoli*, Ann. 47, 1894.

235. — 4. Di alcune proprietà biologiche dei filtrati rabici in confronto con le emulsioni di sostanze nervosa da cui provengono.

Annal. d'Ig. Spériment., 1905. F. III. *Riv. d'Ig.* 1905, Ann. XVI, p. 158.

236. — 5. Sulla teoria nervosa della rabbia. *Giorn. internaz. di sc. med.*, 1890.

237. Di Vestea (A.). 6. Ulteriori osservazioni circa la filtrabilità del virus rabido. *La med. ital.*, 1904, nº 13. *Giorn. ital. delle Sc. med.*, 1904, nº 6.

237 bis. Di Vestea. 1. Voir Cantani.

238. — 2. et d'Abundo. Contributo allo studio delle vie di connessione del sistema nervoso mercê la rabbia sperimentale. *Annali di nevrologia*. 1903.

239. — 3. et Zagari. Compte rendu d'une année d'observations et d'expériences sur la rage, et sur la méthode de traitement préventif de Pasteur. *Giorn. internat. d. scienze med.*, IX, Naples, 1887. *Annal. de l'I. P.*, I, p. 492.

240. — 4. Sur la transmission de la rage par voie nerveuse. *Annal. de l'I. P.*, III.

241. — 5. Nuove ricerche sulla rabbia. La trasmissione per i nervi di fronte a quella per i vasi. *Giorn. internaz. per le scienze med.*, 1889, fasc. 2. *Ctrlbl. f. Bakt.*, VI, 1889, p. 25.

242. — 6. et Zagari. La transmission de la rage par les nerfs. *Revue scientifique*, 1887, p. 508.

243. Dobrosmulov. Zur Frage über die Inkubationsdauer bei Wut. *St. Petersburger Zeitschr. f. allg. Vet.-med.*, 1889, p. 62.

244. Dolau (M.). Pasteur's Prophylactic. *The Brit. med. journ.*, 1886, 4 sept.

245. Dominici. Sul valore della diagnosi istologica nella rabbia. *Policlin. Sez. prat.*, 1904, nº 29.

246. Dowdeswell. The microbe of rabies. *The veterinarian*, 1886, p. 485. *The Lancet* et *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, juillet 1886.

247. Dom Pedro. Note relative à la statistique du traitement de la rage au Brésil. *Compt. rend. Acad. des sc.*, 1888, t. CVII, p. 847.

248. Drasche. Ueber Pasteur's Schutzimpfung gegen die Tollwut. *Allgem. Wien. med., Ztg.*, 1886, nos 15, 33, 39, 41.

249. Drygalsky. Tollwut bei einem Fuchs. *Berl. Archiv.*, 1892, t. XVIII, p. 449.

250. Dubové. 1. Note sur la rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1881, p. 324.

251. — 2. Transmission de la rage par les nerfs. *Revue scientifique*, 1886, p. 146.

252. Dujardin-Beaumetz. 1. La rage en France. *Recueil de méd. vét.*, 1889, p. 227. *Revue vétérinaire*, mai 1889.

253. — 2. Statistik. *Berl. tierärztl. Woch.*, 1889, p. 214.

254. — 3. Sur la rage et le hoang-nan. *Bull. général de thérapeutique*, 28 févr. 1886.

255. — 4. La prophylaxie de la rage à Paris. *Bull. de l'Acad.*, 1892, nº 25.

256. Dulles (Ch. W.). 1. Report on hydrophobia. *Med. Record.*, 1897. *Ctrlbl. f. Bakt.*, XXII, 1897, p. 774.

257. — 2. Comments to Pasteurs Method of treating hydrophobia. *Ibid.*, 1886, nº 7.

258. Duclaux. Une lettre relative à l'Institut Pasteur. *Annal. de l'I. P.*, VIII, 1894, p. 670.

259. Ehrhardt (J.). *Die Hundswut, ihre Verhütung und Bekämpfung.* Aarau, 1900. Librairie Emil Wirz.

259 bis. von Eisler (M.). Ueber Einfluss der Galle, Glykoside, und Farbenstoffe (Benzidinderivate) auf das Lyssavirus. *C. f. Bakt*, I, Orig., t. XLIV, f. 1, 8 oct. 1907, p. 71.

260. Ekkert. Oleum tanaceti æthereum als prophylactisches Mittel gegen die Hundswut. *Arch. f. Veterinärmedicin*, 1890, p. 6.

261. Elsenberg. Die anatomischen Veränderungen der Speicheldrüsen bei der Wut. *Virch. Arch.*, t. LXXXVII, p. 89.

262. Ernst (H. C.). An experimental research upon rabies. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. III, p. 221.

263. Esser. Wut bei einem Büffel. *Tierärztl. Blätter f. Niederl.-Indien*, t. III, 1888, Batavia. *Oesterr. Monatsschr. f. Tierheilkde*, 1888, p. 496.

264. Evangelista (E.). Sul modo di comportarsi del siero di sangue di fronte al virus rabico. Contributo allo studio dei poteri microbici esistenti nell' organismo sano. *Rif. med.*, 1891, nº 276, p. 781.

265. Falin. *De la prophylaxie de la rage par les moelles et de la rage cérébro-médullaire,* in-8°, Paris, 1887.

266. Fasoli (G.). Sulla colorazione dei corpi di Negri nella infezione rabida. *Policlin. sez. med.,* 1904, n° 7. *Ctrlbl. f. Bakt.,* Abt. I. Referate, t. XXXVI, 1905.

267. Faulon (M.). Diagnostic de la rage paralytique chez les grands ruminants. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.,* t. XIII, 1895, p. 69. *Ibid.,* p. 262.

268. Feltz et Archambaud. Sur un cas de rage à incubation prolongée. *Gaz. hebdom. de méd. et chir.,* 1897, p. 925.

269. Fermi. 1. Die Cerebrospinalflüssigkeit wutkranker Tiere ist nicht virulent.

269 bis. — 2. Ueber die virulenz der Speicheldrüsen wutkranker Tiere. *Centr. f. Bakt., I,* Orig. XLIV, 23 mai 1907.

269 ter. — Ueber die Verschleppung der Lyssa durch Ratten und Maüse. Können die Maüse und die Ratten sich die Tollwut durch Genuss von Wutmaterial zuziehen? *C. f. Bakt,* I, Orig., t. XLIII, f. 3, pp. 218 et 221.

269 quater. — Die Wirkung verschiedener chemischer Agentien auf das Wutvirus. *Arch. f. Hyg.,* t. LXIII, f. 3, p. 315.

270. Ferran (J.). 1. Ueber die durch Lyssagift im Reinzustande verursachte galoppierende Vergiftung ohne Infektion. *Ctrlbl. f. Bakt.,* t. XXIII, 1898, p. 961.

271. — 2. Sur la vaccination antirabique de l'homme. *A. de l'I. P.,* 1888, p. 97.

272. — 3. Sur l'incubation de la rage par trépanation, et sur un moyen nouveau de produire cette maladie chez les lapins. *A. de l'I. P.* II, p. 286.

273. — 4. Vaccinations contre la rage faites au laboratoire microbiologique municipal de Barcelone. *A. de l'I. P.,* III, 1889, p. 206.

274. — 5. Studien über die Hundswut und ihre Prophylaxe. *Virchow-Hirsch. Jahresber.,* 1890, p. 622.

275. Ferran (J.). 6. Estudios sobre la rabia y su profilaxis. Barcelona, 1899. *Ctrlbl. f. Bakt.*, 1890, t. VII, p. 221.

276. Ferré (G.). 1. Contribution à l'étude séméiologique et pathogénique de la rage. *A. de l'I. P.*, II, 1888, p. 187. *A. de l'I. P.*, III, 1889, p. 604.

277. — 2. L'Institut antirabique de Bordeaux. *A. de l'I. P.*, XVI, 1902, p. 391.

278. — 3. et Thézé. Contribution à l'étude des cellules de Purkinje chez le lapin inoculé de virus rabique par trépanation. *Compte rendu Soc. biol.*, janv. 1903, p. 95.

279. Ferreira de Santos. L'Institut Pasteur de Rio de Janeiro. *A. de l'I. P.*, XII, 1898, p. 541.

280. Fiedler et Siedamgrotzky. Ueber die Wutkrankheit. *Tiermedic. Rundsch.*, T. I, 1887, p. 178.

281. Finkelstein. 1. Expériences sur la rage. *A. de l'I. P.*, 1888, p. 576.

282. — 2. Résultats statistiques de l'Inst. antirab. de Tiflis. *Transact. VII. internat. Congr. Hyg.*, 1891. London, 1892. III, p. 47. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. X, 1891, p. 679.

283. Fischl (R.). Ueber Pasteurs Lyssaimpfung. *Prag. med. Woch.*, 1886, nº 23.

284. Fleming. 1. Die Unterdrückung der Wutkrankheit in Grossbritannien. *Veterin. Journ.*, 1890, p. 249. *The veterinarian*, 1890, t. LXIII, p. 212.

285. — 2. The propagation and prevention of rabies. *The Lancet*, 1891, p. 342. *The veterinar.*, 1891, t. LXIV, p. 589.

286. Florand. Ueber einem Fall von Tollwut mit einer Incubation von 13 Monaten. *Gaz. des hôp.*, 1898, nº 1.

287. Fodor et Rigler, Neuere Untersuchungen über die Alkalizität des Blutes u. a. bei Hundswut. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXI, 1897, p. 139.

288. Fol (Hermann). 1. Sur la rage canine, sa cause et sa prévention. *Revue scientifique*, 1886.

289. FOL (HERMANN). 2. Sur un microbe dont la présence paraît liée à la virulence rabique. *Compt. rend. des séances de l'Acad. des sc. Paris*, déc. 1885.

290. — 3. Der Bacillus der Hundswut. *Biolog. Centralbl.*, 1886, n° 20.

291. FOLBERTU (F.). Ein Fall von Lyssa humana. *Wien. medic.*, t. 1886, n° 19.

292. FOREL (A.). Ueber die Hirnveränderungen bei Lyssa. *Dtsch. Zeitschr. f. Tiermed*, III, 1877, p. 259.

293. FOTH (G.). Tollwut bei Rindern. *Arch. f. Tierheilkde*, t. XXVII, 1901, p. 276.

294. FRANÇA. 1. Le diagnostic de la rage par l'examen histologique, etc. *Compt. rend. de la Soc. de Biol.*, t. LII, 1900, p. 985.

295. — 2. La rage chez le blaireau et la fouine. *Rev. de méd. vét.*, nos 41, 43, 1905.

296. — 3. Diagnostic histologique de la rage. *Comm. au XVe Congrès de Lisbonne*, 1906.

297. — 4. Note sur l'action du sérum leucotoxique sur les lésions du nevraxe dans la rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1902, t. LIII, p. 244.

298. — 5. La rage chez les Muridés (Murinæ et Microtinæ). *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LVIII, 1905, p. 410.

299. — 6. La rage chez le renard (*Vulpes melanogaster*), *Ibid.*, p. 652.

300. — 7. La rage chez les Muridés et chez le renard. *Rev. de méd. vét.*, 1905.

301. — 8. La rage chez le hérisson. *Rev. de méd. vét.*, 1905, n° 10.

302. FRANCKE. Ein Fall von Tollwut beim Pferde. *Fortschr. d. Vet. Hyg.*, Ann. I, 1904, fasc. 10, p. 280.

303. FRANTZIUS. 1. Einige Bemerkungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf das Gift der Tollwut. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXI, 1897, p. 261.

304. — 2. Die Galle toller Tiere als Antitoxin gegen Tollwut. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXIII, 1898, p. 782, et *Rev. vétér.*, août 1899.

305. Frantzius. 3. Ueber die Art der Konservierung und die Virulenzdauer des Markes toller Tiere. *Ctrlbl. f. Bakt.;* t. XXIV, 1898, p. 971.

306. Frederick (R. B.). Studies on the morphology of ganglion cells in the rabbit. *The journ. of experiment.,* 1901.

307. Freeman (C. D.). Case of hydrophobia. *The brit. med. journ.,* 1887, 7 mai.

308. Freitas. L'Institut Pasteur de Pernambuc. *A. de l'I. P.*, XVII, 1903, p. 609.

309. v. Frisch (A.). 1. Ueber Pasteurs Präventiv-Impfungen bei Hundswut. Wien. med. Presse, 1886, nos 16, 17, 31. *Sitzungsber. d. Wien. Acad.,* 1886, no 18.

310. — 2. Pasteurs Untersuchungen über das Wutgift und seine Prophylaxe der Wutkrankheit, *Ctrtbl. f. Bakt.,* t. I, 1887, p. 86, et *Annal. de méd. vét.,* 1887, t. XXXVI, p. 77.

311. — 3. *Die Behandlung der Wutkrankheit. Eline experimentelle Kritik des Pasteur'schen Verfahrens,* gr. in 8o. Wien, 1887.

312. — 4. Mitteilungen über Pasteurs Schutzimpfung gegen die Hundswut. *Oesterr. Zeitschr. f. wiss. Vet.-Kunde,* 1887, t. I, p. 75.

313. — 5. Weitere Mitteilungen über Pasteurs Schutzimpfungen gegen Hundswut. *Wien. med. Presse,* 1886, no 32.

314. Frothingham (L.). Rabies in the vicinity of Boston. *Journ. of the Bost. Soc. of Med. Sc.,* III. *Ctrlbt. f. Bakt.,* 1901, t. XXX, p. 471.

314 bis. — The rapid diagnosis of the rabies. *Journ. of med. research.,* t. XIV, p. 471.

315. Gabbey. Tollwut bei einem Kalbe. *Berl. Arch.* 1892, t. 18, p. 448.

315 bis. Gadola. Le nuove vedute sulla eziologia della rabbia. *Gazz. int. di Medicina,* février 1905.

316. Gal (L.). Diagnose der Wut vor und nach dem Tode. *Veterinarius,* 1888, p. 299.

317. Galavielle (L.). 1. Statistique Institut Bouissau-Bertrand jusqu'à 1900. *Soc. de biol.,* t. XIII, p. 513.

318. GALAVIELLE (L.). 2. et AOUST, J. Expériences sur les prétendues propriétés antirabiques de la bile. *Nouveau Montpellier médical*, 1901, t. VIII, p. 1. *Soc. de Biol.*, séance du 8 juin 1901.

319. — 3. et MARTIN. Essais d'immunisation contre le virus de la rage des rues avec des cerveaux ayant perdu leur virulence par un séjour prolongé en glycérine. *Compt. rend. de Biol.*, 14 juin 1902. *Montpellier médical*, 1902, p. 712.

320. — 4. Voir Rodet.

321. GALLI-VALERIO. Recherches expérimentales sur la rage des rats avec observations sur la rage du surmulot, de la souris et du mulot. *Ctrlbl. f. Bakt.*, I, Orig. 16 déc. 1905, p. 197, et 15 janv. 1906, p. 318.

322. GALTIER. 1. Leçons sur la rage. *Journ. de méd. vét. et de Zootechnie de l'Ecole de Lyon*, août 1886.

323. — 2. Persistance de la virulence rabique dans les cadavres enfouis. *Compt. rend. Ac. des Sc.*, 30 janv. 1888, p. 364.

324. — 3. Nouvelles expériences sur l'inoculation antirabique en vue de préserver les animaux herbivores de la rage. *Compt. rend.*, t. CVI, 1888, p. 1189.

325. — 4. Nouvelles expériences tendant à démontrer l'efficacité des injections intra-veineuses de virus rabique en vue de préserver. *Compt. rend.*, t. CVII, 1888, p. 798.

326. — 5. Sur quelques modes de transmission de la rage. *Journ. de méd. vét.*, 1890, p. 622.

327. — 6. Notes sur la rage. *Bullet. de la Soc. centr. de méd. vét.*, 1898-1899.

328. — 7. Notes sur la rage; voir aussi Chauveau. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.*, t. XVI, 1898, p. 61, 150, 160.

329. — 8. Etudes sur la rage considérée chez l'homme et les animaux. *Rec.*, 1888, p. 18.

330. — 9. Cas de rage observés, etc., 1890-1902. *Journ. de méd. vét.*. 1903, p. 65.

331. GALTIER. — 10. De l'inoculation antirabique. *Compt. rend. biol.*, 1888.

332. — 11. *La rage à Lyon et dans le département du Rhône.* Lyon, 1890.

333. — 12. Action de la glycérine sur les virus. *Journ. de méd. vét. de Lyon,* févr. 1902.

334. — 13. Transmission de la rage par les muqueuses. *Recueil,* 1890, p. 213.

335. — 14. Les injections de virus rabique dans le torrent circulatoire ne provoquent pas l'éclosion de la rage et semblent conférer l'immunité. La rage peut être transmise par l'injection de la matière rabique. *Compt. rend.*, 1881, t. XCIII, p. 284.

336. — 15. Zur Entdeckung der Wutimpfungen durch intravenöse Injection. *Journ. de méd. vét.*, 1904, p. 274.

337. — 16. De l'existence des toxines dans les centres nerveux des animaux atteints de la rage. *Ibid.*, 1904, p. 330.

338. — 17. La rage à l'Ecole vétérinaire de Lyon de 1890-1902. *Journ. de méd. vét.*, 1903, p. 69.

339. — 18. Sur la rage du lapin. *Compt. rend.*, 1879, août.

340. — 19. Résistance du virus rabique à la dessiccation et à la décomposition cadavérique. *Journ. de méd. vét.*, 1888.

341. — 20. La rage à l'Ecole vétérinaire de Lyon 1892. *Journ. de méd. vét.*, février 1893.

342. — 21. Sur la rage. *Journ. de méd. vét.*, févr.-mars, 1898.

343. GAMALEIA. — 1. Etude sur la rage paralytique chez l'homme. *A. de l'I. P.*, I, 1887, p. 63.

344. — 2. Sur les lésions rabiques. *A. de l'I. P.*, I, 1887.

345. — 3. Sur les vaccinations préventives de la rage. *A. de l'I. P.*, I, 1887.

346. — 4. Discussion de quelques travaux récents relatifs à la vaccination antirabique des animaux. *A. de l'I. P.*, I, 1887, p. 127 et 296.

347. — 5. Sur les prétendues statistiques de la rage. *Ibid.*, p. 289.

348. GASPARETTI. Istituto antirabbico in Padova diretto dal Prof. de Giovanni. *Rif. med.*, 1889, t. CXXI, 128.

349. GAUFFRIAND. Die Wut bei Rindern. *Bull. de la Soc centr. de méd. vét.*, 1898, p. 129.

350. GAUTIER. Zerstörung des Tollwutgiftes. *Tiermedic. Rundschau*, t. VI, 1891, p. 23.

351. GAVARD. Un symptôme rare de la rage chez le chien. *Lyon. Journ.*, 1896, p. 572.

352. GAZZANIGA (N.). Note critiche al metodo di cura antirabbieca Pasteur. *Gaz. Lombard.*, 1891, p. 467.

353. VAN GEHUCHTEN. 1. A propos des lésions ganglionnaires de la rage. *Bull. de l'Ac. de méd. de Belg.*, 1900, p. 389.

354. — 2. Les lésions ganglionnaires de la rage, leur valeur au point de vue de la symptomatologie et du diagnostic. *Journ. de neurologie*, 1900, nos 19 et 20.

355. — 3. Les lésions histologiques dans la rage humaine. *Sem. méd.*, 1900.

356. — 4. A propos du diagnostic histologique de la rage des rues. *Ibid.*, 1900.

357. — 5. A propos des lésions ganglionnaires de la rage. *Le névraxe*, 1900, p. 277.

358. — 6. et NÉLIS, 1. Les lésions histologiques de la rage. *Annal. de méd., vét.*, t. XLIX, 1900, p. 243.

359. — 7. et NÉLIS, 2. Les lésions histologiques de la rage chez les animaux et chez l'homme. *Le Névraxe*, 1900, p. 77.

360. — 8. et NÉLIS, 3. Les lésions rabiques. Virus des rues et virus fixe. *Ibid.*, 1900, p. 116.

361. — 9. et NÈLIS. 4. Diagnostic histologique de la rage. *Presse médicale*, 1900.

362. LE GENDRE. 1. La rage paralytique chez l'homme. *L'union méd.*, 1887, no 40.

363. — 2. Récents travaux sur la rage. *Ibid.*, no 79.

364. GENNARO. Azione del siero di sangue di coniglio sano e rabbioso in rapporto al virus rabico. *Rif. med.*, XI, 1895, nos 7 et 8.

365. GERMANO (E.). 1. Azione del siero di sangue di coniglio sano e rabbioso in rapporto al virus rabico. *Rif. med.*, XI, 1895, nos 7 et 8.

366. Germano (E.). 2. et Calabrese. Statistica e considerazioni sopra milli individui morsicati trattati col metodo Pasteur. *Giorn. internaz. de scienz. med.* Napoli, 1894, XVI, p. 601.

367. — 3. et Capobianco, Contribution à l'histologie pathologique de la rage. *A. de l'I. P.*, IX, 1895, p. 625.

368. Gianturco. *Ricerche istologiche sulla rabbia. Psichiatria.* Naples, 1887, t. V.

369. Gibier (P.). 1. Antirabic inoculations; sensations experienced by inoculated persons; how immunity is attained. *Journ. Amer. med. Assoc.* Chicago, 1890, XV, p. 383.

370. — 2. Sensations produced by the anti-hydrophobic Pasteur inoculations as described by inoculated subjekts. *Boston Journ.*, t. CXXIII, p. 184.

371. — 3. Recherches sur la rage. *Compt. rend. Biol.*, t. XCXVI, 1883, p. 1701.

372. — 4. Recherches expérimentales sur la rage chez les oiseaux. *Compt. rend.*, t. XCVIII, 1884, p. 531.

373. — 5. Antirabic inoculations. Sensations experienced by inoculated persons. How immunity is attained. *Ref. Ctrlbl. f. Bakt.*, t. IX, 1891, p. 133.

374. Giesen (Ira van). A rapid methode for the detection and study of the Negri bodies in hydrophobia. *Proceed. of the New-York path. soc.*, avril-mai 1906, p. 83.

375. Gill. The Rabies. *The med. news*, 1903, t. LXXXIII, p. 295.

376. Girode (J.). Note sur un cas de rage humaine. *Arch. de physiol. norm. et path.*, 1887, nº 2.

377. Goebel. Contribution à l'étude des lésions des ganglions nerveux périphériques dans les maladies infectieuses. *A. de l'I. P.*, 1902, XVI, p. 904.

378. Göhring. Die Tollwut bei Pferden. *Arch. f. Tierheilkde*, 1901, t. XXVII, p. 277.

379. Goldenbach. Les vaccinations antirabiques à Moscou en 1892. *A. de l'I. P.*, VII, p. 672.

380. Goldschmidt. Épidémie de rage à Madère. *A. de l'I. P.*, VIII, 1894, p. 54. *The Lancet*, 1894, 19 mai, p. 1244.

381. GOLGI. 1. Contribuzione allo studio delle alterazioni istologische del systema nervoso centrale nella rabbia sperimentale. *Il medico vet.*. 1887, p. 39.

382. — 2. Ueber die pathologische Histologie der Rabies experimentalis. *Berl. kl. Woch.*, 1894, p. 325.

383. GORDON (C.-D.). The prevention of rabies and hydrophobie. *The Lancet*, 1890, p. 695.

384. GOTTI. Alcune ricerche sulle inoculazioni intravenose di virus rabico negli ovini. *Il med. vet.*, 1889, p. 309.

385. GRASSET. Hystérie rabiforme chez un homme après morsure par un chien enragé et le traitement Pasteur. *Sem. méd.*, 1891, t. XI, p. 289.

386. GRATIA 1. et LIÉNAUX, Injection de substance nerveuse normale appliquée au traitement de la rage. *Annal. de Méd. vét.*, 1898, t. XLVII, p. 254.

387. — 2. Kritik über die neuesten Arbeiten auf dem Gebiete der Anatomie, etc. *Ibid.*, 1900, t. XLIX, juillet, p. 345.

388. GRANCHER. 1. Statistique des vaccinations antirabiques. *Tribune méd.*, 1888, p. 567.

389. — 2. Prophylaxie de la rage. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, juin 1886.

390. GRIGLIO (G.). Statistiche sulla rabbia. Palerme. Mod. Zooiatra 1905. *Riv. d'Ig.*, 1905, Ann. XVI, p. 660.

391. GRIGORJEFF. 1. Zur Frage über die Natur der Parasiten bei Lyssa. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXII, 1898, p. 42 et 397.

392. — 2. Bemerkungen zu den Arbeiten Memmos und Bruschettinis. *Ctrlbl. f. Bakt.*, 1898.

393. — 3. et IVANOFF, Pathologische-Anatom. Veränderungen des Nervensystems bei Lyssa. *Ctrlbl. f. allg. Path.*, 1898, p. 97.

394. GRINZER Zur Differentialdiagnose der Hundswut. *Petersb. Arch. f. Veter.*, 1887.

395. GRISSIM. A case of pseudo-rabies complicated by delirium tremens. *Med. Rec.*, 1894, XLVI, p. 341.

396. Grocco. La sezione antirabbica della clinica med. di Firenze nel triennio 1899-1901. *Pubbl. del R. Istituto di studi superiori di Firenze, Seiz. med.-chir.*, 1903. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, t. XXXV. Referate, 1904, p. 532.

397. Grüner. Ein Fall von Pseudorabies. *Arch. f. Veterinärmed.*, 1894.

398. Guarnieri. Ricerche sulla etiologia e della patogenesi della rabbia. *Clin. med.* Firenze, Ann. IX, nº 14.

399. Gückel. Vorschläge zur Verminderung der Tollwutgefahr und der Hundeplage auf dem Lande. *Dtsch. med.-th. Woch.*, 1900, p. 191, Ann. VIII.

400. Guillebeau. Die neuen Arbeiten über die Wutkrankheit. *Schweiz. Arch. f. Tierheilkunde*, t. XXVI, 1884, p. 80.

401. Guittard (J.). Die Wutkrankheit des Rindes. *Progr. vétér.*, 1900, IIe Sem., nº 21, p. 489.

402. Hartl. Lyssa-Diagnose. Ber. d. Naturforschervers. 1902. *Berlin. Tier. Woch.*, 1902, p. 648.

403. Hébrant. 1. Sur les lésions de la rage chez le chien et sur le diagnostic *post mortem* de cette affection. *Ann. de méd. vét.*, févr. et juin 1900, t. XLIX, p. 76 et 302.

404. — 2. Sur le diagnostic de la rage par l'examen microscopique des ganglions nerveux. *Ibid.*, 1900, p. 302.

405. — 3. Sur la valeur clinique des lésions des ganglions nerveux dans la rage du chien. *Ibid.*, 1900, p. 569, t. XLIX.

406. Heim (L.). Die Pasteur'sche Schutzimpfung gegen Tollwut. *Hygien. Rundschau*, t. XII, 1902, p. 581.

407. Heine. Die Wutkrankheit. *Tierärztl. Centralbl.*, 1902, t. XXV, p. 217.

408. Heller (O.). 1. et Bertarelli (E.). — Beitrag zur Frage der Bildung toxischer Substanzen durch Lyssavirus. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt., I, t. XXXVI, 1904, p. 216.

409. — 2. Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Lyssa. *Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte*, Ann. 36, 1906.

410. HELLER (O.). 3. Neuere Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Hundswut. *Mitteilungen der naturforschenden Gesellschaft in Bern*, Ann. 1905. Berne, Librairie K.-J. Wyss, 1906.

411. — 4. et E. TOMARKIN. Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis specifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine brauchbar? *Deutsche Med. Woch.*, 16 mai 1907, p. 795.

412. — 5. *Die Schutzimpfung gegen Lyssa*. Fischer, Iéna, 1906, 142 pages.

413. HELMAN. 1. Étude sur les formes furieuses et paralytiques de la rage chez le lapin. *A. de l'I. P.*, 1888, II, p. 274.

414. — 2. Action du virus rabique introduit, soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, soit dans les autres tissus. *A. de l'I. P.*, 1889, III, p. 15.

415. — 3. Untersuchungen über Hundswut. *Arch f. Biol.*, t. II, nº 2, 1893.

416. HENDRICKA (F.). Rage et pseudo-rage chez le chien. *Annal. de méd. vét.*, 1888, t. XXXVII, p. 64.

417. HERRMANN. Prophylaxe bei Verletzungen, die durch den Biss wutkranker Tiere entstanden. *Petersburg. med. Woch.*, 1886, nº 46. Ref. *Tierm. Rundschau*, t. I, 1887, p. 165.

418. HERTEL et MEHRDORF. Die Bekämpfung der Tollwut. *Arch. f. Tierheilkde*, 1900, 26e Ann., p. 372.

419. HEU (TH.). 1. Sur la durée d'incubation de la rage. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.*, t. XVI, 1898, p. 307.

420. — 2. Sur le diagnostic de la rage paralytique chez les grands ruminants. *Ibid.*, 1895, p. 262.

421. HEYDENRICH. Wirkliche Wutkrankheit oder angeimpfte modifizierte Wut. *Berl. klin. Woch.*, 1904, p. 1002.

422. HÖGYÈS (A.). 1. *Die Wut und ihre Behandlung in Ungarn von* 1890-1899. Budapest, Imp. Atheanaeum, 1900.

423. — 2. Zur Wutbehandlung. *Dtsch. Medizinalzeitg*, 1900, nº 25.

424. Högyès (A.). 3. Ist im Falle von abermaligen Biss ein wutkranken Tieres Revaccination nötig? *Ungarn. medic. Presse*, 1901, VI, p. 7.

425. — 4. Lyssa; Wien 1897. *Spec. Pathol. u. Ther.*, de Nothnagel, t. V.

426. — 5. Neue Methode zur Vorbeugung der Tollwut vor der Ansteckung. *Ctrlbl. f. Bakt.*, II. 1887, p. 579. *Annal. de l'I. P.*, II, 1888, p. 94.

427. — 6. Ueber die praktischen Erfolge der antirabischen Schutzimpfungen in Budapest vom 15 April 1890 bis 14 April 1891. *Transact. of the VII*[th] *Int. Congr. of Hyg.*, vol. III, p. 30. *Ctrlbl. f. Bact.*, t. XI, 1892, p. 119.

428. — 7. Le virus rabique des chiens des rues dans ses passages de lapin à lapin. *Annal. de l'I. P.*, II, 1888, p. 133.

429. — 8. Vaccinations contre la rage avant et après infection. *A. de l'I. P.*, 1889, III, p. 449.

430. — 9. *Die experimentelle Basis der antirabischen Schutzimpfungen Pasteurs, nebst einigen Beiträgen zur Statistik der Wutbehandlung.* Stuttgart, 1889.

431. — 10. Zur Kenntnis des Wutgiftes. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. II, 1886, p. 92.

432. — 11. Contribution expérimentale à l'étude de quelques questions pendantes au sujet de la rage. *A. de l'I. P.*, III, p. 429.

433. — 12. Ergebnisse mehrjähriger Untersuchungen über den Wert der Pasteur'schen Lyssa-Schutzimpfung. *Ctrlbl. f. Bakt.*, IV, p. 732.

434. — 13. Berichte des Budapester Pasteur-Instituts (en hongrois). Orvosi Hetilap.

434 bis. Horsley. 14. Voir Cope.

435. Huber. Tollwut der Hunde. *Woch. f. Tierheilk.*, 1901, p. 292.

436. Hutyra. *Jahresberichte über das Veterinärwesen in Ungarn.* Budapest.

437. Ivanoff. Voir Grigorjeff.

438. ICARD. Sur le traitement antirabique des personnes mordues par des loups enragés. *Lyon méd.*, 1892, t. LXXI, p. 65.

439. JAMES (C.). *La rage : avantages de son traitement par la méthode de Pasteur*, 1886. Paris.

440. JANSSEN. Observation de deux cas de rage. *Compt. rend.*, 1887, t. CIV.

441. JASMES. Genesung eines Hundes von Tollwut. *Americ. Vet. Rev.*, 1901, t. XXV, p. 279. Ref. *Rev. vét.*, 1902, t. XXVII, p. 62.

442. JEPHIMOW. Zur Lehre über die patholog. Veränderungen der Nieren bei der Hundswut. *Arch. f. Vet.-Wiss.*, 1896, nº 6, p. 275.

443. JOBERT. Sur la résistance du virus rabique à l'action du froid prolongé. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIII, 1891, p. 277.

444. JOHNE. 1. Ueber Tollwutimpfungen zu diagnostischen Zwecken. *Zeitschr. f. Tiermed.* Neue Folge, t. II, 1898, p. 349. *Sächs. Veterinärbericht*, 1898, p. 50.

445. — 2. Ueber die Ätiologie eines Wutfalles beim Menschen. Obergutachten. *Zeitschr. f. Tiermed.*, 1898, t. II, p. 433.

446. JOHNSEN. Pseudo-Rabies in cattle. *Americ. vet. rev.*, XVIII, 1894, p. 272.

447. JOLLY. *Étude expérimentale de quelques symptômes de la rage.* Thèse de Lyon, 1900.

448. KAETTNER. Die Incubationsdauer der Tollwut. *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierhtkde*, 1897, t. XXIII, p. 188.

448 bis. KARLOWSKI. Voir PALMIRSKI.

449. KASPAREK et TENNER. Ueber einen Fall von Ausbruch der Tollwut 7 Monate nach der Pasteurs'chen Schutzimpfung. *Berl. klin. Woch.*, 1902, t. XXXIX, p. 36.

450. KAIRLE (N.-G.). 1. Experimental rabies ; Baltimore. *Med. Record.*, 1898. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXIV, 1898, p. 934.

451. — 2. Practical notes relative to rabies. *The medical News*. New-York, juillet 1901, p. 1.

452. — 3. La rage chez la souris, méthode expérimentale simplifiée pour la détermination de la rage. *Rev. de méd. et chir.* et *Lyon. méd.*, nov. 1894.

452 bis. KELLER. Voir KRAUS.

453. KEMP. Ein Fall von Wut. *The Lancet*, 1895, p. 801.

454. KEMPNER (W.). Ueber die Art der Versendung tollwutverdächtigen Materiales und die Resistenz des Wutvirus gegen Fäulnis. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXIX, 1901, p. 281.

455. KERR (N.). Hydrophobia and its prevention. *Brit. Med. journ.*, 1886, 2 oct.

456. KINNEAR (B.-O.). Hydrophobia a disease easily cured. *Med. Record*, 1899. Ref. *Ctrlbl.*, t. XXXII, 1900, p. 44.

457. KIRCHNER (M.). Ueber die Bissverletzungen von Menschen durch tolle oder der Tollwut verdächtige Tiere in Preussen während der Jahre 1900 und 1901. *Klin. Jahrb.*, t. X, Iena, 1902. Pour 1899 : *klin. Jahrb.*, t. VII, fasc. 4.

458. KITT. 1. Neues über die Wutkrankheit. *Sammelref. Monatshefte für Tierheilkunde*, t. I, 1890, p. 314.

459. — 2. T. XIII, 1902, p. 39 et 123.

459 bis. KLEMENSIEWICZ. Voir BUJWID.

460. KOATCHKOFF. Die Tollwut des Rindes. *Progr. vétérin.*, 1901, p. 49.

461. KOLESNIKOFF. Ueber pathol. Veränderungen des Gehirns und Rückenmarks bei der Lyssa der Hunde. *Virchow's Arch.*, t. LXXXV, 1881, p. 445.

462. KONRADI (D.). 1. Beitrag zur Kenntnis der Symptome und Prophylaxe der experimentellen Lyssa. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXIII, 1903, p. 389.

463. — 2. Weitere Untersuchungen zur Kenntnis der Symptome und Prophylaxe der experimentellen Lyssa. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Orig., t. XXXVIII, 1905, p. 194.

464. — 3. Ist die Wut vererbbar ? *Ibid.*, t. XXXVIII, 1905, p. 60.

465. KOTZEVALOFF. L'Institut Pasteur de Kharkoff. *A. de l'I. P.*, XVII, 1903, p. 613.

466. KRAIOUSCHKINE. 1. Les vaccinations antirabiques à Saint-Pétersbourg. *Arch. des Sc. Biol.*, t. X, sept. 1903, p. 48. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXI, 1897, p. 552.

467. KRAIOUSCHKINE. 2. Sur l'effet des injections sous-cutanées du virus fixe de la rage. Ref. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXII, 1897, p. 424.

468. — 3. Statistique de Pétersbourg, 1894. Ref. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XIX, 1896, p. 375.

469. — 4. 1898. *Ibid.*, t. XXIX, 1901, p. 508.

470. — 5. 1886-1891. Ref. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XVI, 1894, p. 1034.

471. — 6. 1902. Ref. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I Referate, t. XXXVI, 1905, p. 397.

472. KRASMITZKI. Immunisation antirabique au moyen des injections intravasculaires du virus rabique. *A. de l'I. P.*, XVI, 1902, p. 393.

473. KRAUS (R.), 1. KELLER (E.) et CLAIRMONT (P.), 1. Ueber das Verhalten des Lyssavirus im Centralnervensystem empfänglicher, natürlich immuner und immunisierter Tiere. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XLI, 1902, p. 486.

474. — 2. et CLAIRMONT 2. Ueber experimentelle Lyssa bei Vögeln. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XXXIV, p. 1. *Wien. medic. Woch.*

475. — 3. Besitzt die Galle Lyssavirus schädigende Eigenschaften? *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XXXIV, 1900, p. 31.

476. KRAUS 1. et MARESCH. Ueber die Bildung von Immunsubstanzen gegen das Lyssavirus bei natürlich empfänglichen und unempfänglichen Tieren. *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krk.*, t. XLI, 1902, p. 527.

477. — 2. et KREISSL. Ueber den Nachweis von Schutzstoffen gegen Hundswut beim Menschen. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXII, p. 810.

478. KROKIEWICZ (A.). Beitrag zur Lehre von der Lyssa humana (Uebergang auf den Fötus). *Wien. klin. Woch.*, 1902, nº 6.

479. KRYJANOWSKI. Les altérations des ganglions nerveux du cœur chez les lapins, les chiens et l'homme sous l'influence du virus rabique. *Arch. des Sc. biolog.*, 1903, t. IX, p. 410. *Rec. de méd. vét.*, 1903, VIIIe série, t. X, p. 337.

480. KRYLOW. Statistique de Samara, 1899. *Ibid.*

481. KURIMOTO. Die Behandlung der Lyssakranken in Japan. *Virchow's Archiv.*, t. CLVIII, 1899, p. 148.

482. Kurtz et Argeszky (A.). Massenhafte Schutzimpfung von Füllen gegen Tollwut. *Veterinar.*, t. XXIV, nº 14 (Ungarisch). *Ctrlbl. f. Bakt.* Abt. I. Referate, t. XXXI, 1902, p. 320.

483. Labully. Sur la prophylaxie contre la rage. *Journ. de méd. vét.*, 1898, p. 18.

484. Ladame. La rage expérimentale à virus fixe et ses lésions histologiques. *Journ. de neurologie.* 1904.

485. Lagorio (A.). *Die Schutzimpfung gegen Tollwut im Institut Pasteur von Chicago.* Chicago, nov. 1899.

486. Lahogue. Symptômes rabiformes. *Recueil,* 1888, p. 650.

487. Lammert. Zur Geschichte der Therapie der Lyssa. *Münchn. med. Woch.*, 1887, nº 1.

488. Lanzillotti-Buonsanti (N.). 1. Sul microorganisme della rabbia. *Clin. vet.*, 1896, t. XIX, p. 349.

489. — 2. Sui nuovi metodi diagnostici della rabbia. *Ibid.*, 1900, t. XXIII, p. 589.

490. Lanzilotti (D.-G.). 1. Sul valore clinico delle lesioni dei gangli nervosi segnalate nella rabbia dei cani. *Clin. vet.*, 1900, t. XXIII, p. 577.

491. — 2. Studi recenti sulla rabbia. *Ibid.*, p. 349.

492. Laveran. D'une forme atténuée de la rage observée pendant le cours du traitement par les inoculations préventives. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. de Paris,* 1891, 3e S., VIII, p. 191.

493. Lebell. 1. Un cas de pseudo-rage chez un malarique. *A. de l'I. P.,* 1900, XIV, p. 46.

494. — 2. et Vesesco. Guérison d'un cas de rage chez l'homme. *A. de l'I. P.*, IX, 1895, p. 892.

495. — 3. Ein neuer Vorgang bei der Inoculation von Tieren mit Rabies-Virus. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXVI, 1899, p. 221.

496. — 4. Recherches sur l'antitoxine dans la bile des animaux enragés. *Ibid.*, t. XXVI, p. 635.

497. Leclainche 1. et Morel. L'inoculation intracérébrale du virus rabique. *Rev. vétér.*, oct. 1899, et *A. de l'I. P.*, 1899, t. XIII, p. 593.

498. LECLAINCHE. — 2. La rage en Angleterre. *Rev. vét.*, 1899, t. XXIV, p. 358.

499. — 3. Cas de rage du cheval simulant le vertige typhoïde. *Rev. vét.*, avril 1894.

499 bis. — 4. Voir NOCARD.

500. LEHMANN. — Zur klin. Pathologie der Lyssa bei Hunden. *Bel. tierärztl. Woch.*, 1901, p. 465.

500 bis. LENTZ (OTTO). — Ein Beitrag zur Färbung der Negrischen Körperchen. *Centr. f. Bakt.* I. Orig., t. XLIV, p. 374.

501. LEONARDO (D.). — Sul valore della diagnosi istologica della rabbia. *Il Policlinico*, fasc. 29, 1904.

501 bis. LEPP. — Voir BABES.

502. LESAGE (A.). — La méthode romaine du traitement de la rage. *Rev. de thér. méd.-chir.*, 1897.

503. LESIEUR. — 1. Cytologie et virulence du liquide céphalo-rachidien chez les rabiques. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, nº 33, t. LVII, p. 454.

504. — 2. Neutralisation du virus rabique par la bile ou les sels biliaires. *C. R. Soc. Biol.*, LXI, 27 décembre 1906.

504 bis. — 3. Voir COURMONT, NICOLAS.

505. LEVY (F.). — 1. Sur le diagnostic bactérioscopique de la rage dans les coupes histologiques. *Acad. de méd. de Turin*, déc. 1902.

506. — 2. Sur l'étiologie et la pathogénie de la rage. *Ibid.*, janv. 1903.

507. — 3. Saccharomyces aureus lyssa. *Giorn. della R. Acad. di Med. di Torino*, déc. 1902, janv. 1903.

508. LIÉNAUX. — 1. Sur le diagnostic microscopique de la rage. *Ann. de méd. vét.*, t. L, janv. 1901, p. 25.

508 bis. — 2. Voir GRATIA.

509. v. LIMBECK (R.). — Ueber den N-Stoffwechsel eines Falles von Lyssa humana. *Wien. klin. Woch.*, 1895, p. 293.

510. LISI. — 1. Zucker im Harn bei der Tollwut. *Il nuovo Ercolani*, 1902, p. 246.

511. — 2. Spontane Heilung der Wut bei einem Kaninchen. *Ibid.*, 1902, p. 210.

512. — 3. Tollwut durch Impfung bei einer Hündin festgestellt. *Il nuovo Ercolani*, 1904, p. 86.

513. LISI. 4. Drei Fälle von angeborener Wut. *Clinic. Vet.*, 1893, p. 360, t. XVI.

514. — 5. Zwei Fälle von falscher Wut. *Ibid.*, 1893, p. 293.

515. LIVON (CH.). 1. Expériences sur la rage. Rapport au conseil général des Bouches-du-Rhône. *Annal. de l'I. P.*, 1, 1887, p. 362.

516. — 2. Le diagnostic expérimental de la rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, p. 479.

517. v. LOETE (J.). 1. Temperatur- und Gewichtsverhältnisse des Kaninchens nach Wutimpfungen. *Centrlbl. f. Bakt.*, t. II, 1887, p. 292.

518. — 2. Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Lyssa der Vögel. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXV, 1904, p. 741.

519. — 3. Ueber ein Symptom der experimentellen Lyssa (das sogenannte prämonitorische Fieber). *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I. Originale. XXXIX, 1905, p. 32.

520. LOIR. 1. Statistique de l'institut antirabique de Tunis. *A. de l'I. P.*, XVI, 1902, p. 386.

521. — 2. La rage dans l'Afrique du Sud. *A. de l'I. P.*, XVII, 1903, p. 298.

522. — 3. Fondation d'une station antirabique à Tunis. *A. de l'I. P.*, VIII, 1894, p. 346.

523. — 4. L'institut Pasteur en Rhodesia. *Compt. rend. de l'Assoc. franç. pour l'avanc. des sc.*, 1903, p. 1277.

523 bis. — 5. Voir BRUCE.

524. LUTAUD. Etudes critiques sur la rage. *Virchow-Hirsch's Jahresber*, 1891, p. 602.

525. LUZZANI (L.). 1. Nachweisung des specifischen Parasiten in einem Fall von Tollwut beim Menschen. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXVI, 1904, p. 540, et *Archiv. per le sc. med.*, 1904, t. XXVIII, p. 168.

526. — 2. Sulla diagnosi della rabbia. *Archivio per le Sc. med.*, t. XXVIII, 1904, p. 521 et *Zeits. f. Hyg.*, 1905.

527. — 3. La dimostrazione del parassita specifico in un caso di rabbia nell' uomo Boll. della Soc. med.-chir. di Pavia, 1904. *Archivio per le sc. med.*, t. XXVIII, 1904, p. 167.

528. Luzzani (L.) 4. et Macchi. Sulla diagnosi della rabbia. *Gaz. med. ital.*, 1904, nº 25, Ann. 55. *Zeitschrift f. Hygiene*, t. XLIX, 1905.

529. Lydtin (M.). Zahl der Hunde und Hundswutfälle im Grossherzogtum Baden. *Tierärztl. Mitteilungen.*, févr. 1891.

529 bis. Macchi. Voir Luzzani.

530. Macfadyen (A.), 1. G.-H. Morris et S. Rowland 1. On expressed Yeastcell Plasma (Buchners Zymase). *Proceedings of the R. Soc.*, t. LXVII, p. 250.

531. — 2. On the Influence of the Prolonged Action of the Temperature of Liquid Air on Microorganisms, and on the Effekt of Mechanical Trituration at the Temperature of Liquid Air on Photogenic Bacteria. *Ibid.*, t. LXXI, p. 76.

532. — 3. On the Influence of the Temperature of Liquid Air on Bacteria. *Ibid.*, févr. 1900, t. LXVI, p. 180.

533. — 4. Upon the Immunising Effekts of the Intracellular Contents of the Typhoid Bacillus as obtained by the Disintegration of the Organism at the Temperature of Liquid Air. *Ibid.*, févr.-mars 1903, t. LXXI, p. 351.

534. — 5. et Rowland (S.) 2. Upon the intracellular constituents of the typhoid bacillus. *Ctrlbl. f. Bakt.*, I. Abt., t. XXX, 1901, p. 753.

535. — 6. An Intracellular Toxin of the Typhoid Bacillus. *Proc. of R. Soc.*, août 1902, t. LXXI, p. 77.

536. — 7. Further Note on the Influence of the Temperature of Liquid Air on Bacteria. *Ibid.*, avril 1900, t. LXVI, p. 339.

537. — 8. Influence of the Temperature of Liquid Hydrogen on Bakteria. *Ibid.*, mai 1900, t. LXVI, p. 488.

538. — 9. Upon the intracellular constituents of the typhoid bacillus. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, t. XXXIV, 1903, p. 618.

539. — 10. Ueber die intracellulären Toxine gewisser Mikroorganismen. *Ibid.*, t. XXXV, 1904, p. 415.

540. Mamerto Cadiz (C.). La rabbia nel Chili. *Actos y trabajos del Primo Congreso med. Lat. Americ. Santiago de Chile* 1901. *Ref. Riv. d'Ig.*, 1902, XIII, p. 503.

541. Manouélian. 1. Recherches sur l'histologie pathologique de la rage à virus fixe. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LV, 1903, p. 113. *Arch. per le Scienze Med.*, 1904, n° 1.

541 bis. — Recherches sur le mécanisme de la destruction des cellules nerveuses. *Ann. I. P.*, t. XX, 1906, p. 859.

541 ter. — Etudes sur le mécanisme de la destruction des cellules nerveuses dans la vieillesse et dans les états pathologiques. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXLIV, 18 février 1907, p. 401.

542. — 2. Des lésions des ganglions cérébraux dans la vieillesse. *C. R. S.* LV, *Biol.* 1903.

542 bis. — Contribution à l'histologie pathologique de la rage à virus fixe. *C. R. S. Biol.*, t. LXI, p. 374.

542 ter. — Note sur l'existence des produits de dégénérescence cellulaires rappelant les corps de Negri. *C. R. Acad. des Sc.*, 24 févr. 1908.

542 quater. Marescii. Voir Kraus.

543. Marescii (R.). Ueber die feinere Structur der Negri'schen Körper. *Wien. klin. Woch.*, t. XVIII, 1905, p. 659.

544. Marie (A.). 1. La virulence du sang chez les animaux rabiques. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LVIII, 1905, p. 514.

545. — 2. Recherches sur le sérum antirabique. *Ann. de l'I. P.*, 1905, t. XVIII, p. 1.

546. — 3. Filtrats de substance cérébrale et vaccination antirabique. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1903, t. LV, p. 1290.

547. — 4. *La Rage*. Paris. Masson et Cie, 1901.

548. — 5. Immunisation par des mélanges de virus rabique et de sérum antirabique. *Soc. Biol.*, nov. 1902.

549. — 6. Note sur la rage chez les oiseaux. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, n° 12, t. LVI, p. 573.

550. MARIE (A.). — 7. De quelques propriétés du sérum antirabique. *Ibid.*, n° 22, t. LVI, p. 1030.

551. — 8. Préservation du chien contre la rage par les mélanges de virus fixe et de sérum antirabique. *Ibid.*, t. LIX, p. 637.

552. — 9. L'injection du virus des rues au chien. *C. R. Soc. biol.*, t. LXII, 12 oct. 1907.

553. — 10. Substances toxiques extraites de la substance cérébrale. *C. R. Ac. Sc.*, août 1905.

554. — 11. Faits concernant la suppression de la résistance chez les animaux. *C. R. Soc. biol.*, 26 janvier 1907, p. 156.

555. — 12. De l'activité des sérums antirabiques. *C. R. Soc. biol.*, 9 février 1907, p. 228.

555 bis. — Action de quelques substances sur le virus fixe. *C. R. Soc. biol.*, t. LXIII, 9 nov. 1907, p. 430.

555 ter. — Recherches sur le sérum antirabique. *Ann. I. P.*, t. XXII, 25 mars 1908, p. 271.

556. MARIETTI. — Pseudowut beim Hund. *Giorn. della R. Soc. e Acad. Vet.*, St. 1903.

557. MARINO-ZUCO. — 1. Le vaccinazioni antirabiche dal 1889 al 1902. *Ann. d'Ig. sper.*, t. XIII, 1903, p. 623, Rome.

557 bis. — 2. Voir CELLI.

558. MARTIN (A.-J.). — 1. La statistique de la rage en France. *Rev. d'Hygiène*, t. IX, 1887, p. 748.

558 bis. — 2. Voir GALAVIELLE.

559. MARTINOTTI. — *Giorn. R. Acad. di Med. di Torino*, 1903.

560. MARX. — 1. Beiträge zur Lyssaimmunität. *Dtsch. med. Woch.*, 1899, p. 671.

561. — 2. Zur Theorie der Pasteur'schen Schutzimpfungen gegen Tollwut. *Ibid.*, 1900, n° 29, p. 461.

561 bis. — 3. Kritische Bemerkungen zu den Arbeiten über die Aetiologie der Lyssa. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XX, 1896, p. 803.

561 ter. — 4. Zur Kritik des « Wutbacillus » Bruschettinis. *Ibid.*, t. XXI, 1897, p. 205.

561 quater. — 5. Ueber die Verbreitung der Tollwut und die Erfolge der Behandlung. *Vierteljahresber. f. öff. Gesundheitspflege*, 1899.

561 quinque. — 6. Bericht Berlin; Statistik 1898, 1899 *klin. Jahrb.*, t. VII, 1899, 1900.

562. MARZLICH, RAVENAL et MC-CARTHY. *The rapid diagnosis of rabies.*

562 bis. MARZOCCHI. Contributo alle questione della specificita dei corpi di Negri. Osservazioni sull' avvelenamento da strienina e sull' infezione tetanica. *Arch. per le sc. med.*, t. XXVIII, 1904, p. 85.

562. ter. DI MATTEI. 1. Studien über die Wutkrankheit. *Arch. f. Hyg.*, t. XXXIII, 1898.

563. — 2. Sulla reazione delle ferite rabbiche sperimentali come segno premonitorio dell' infezione. *Riv. d'Ig.*, 1902. Ann. XIII, p. 18.

564. MAURIAC. Considérations sur la rage et le traitement de M. Pasteur. *Soc. de méd. de Bordeaux*, *Lyon méd.*, 1887, n° 36.

565. MC CARTEY (D.-J.). 1. Pseudoporosis cerebri in rabies. *Proc. Path. Soc.*

565 bis. — 2. Voir RAVENEL. Philadelphia IV, 1901. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Ref. t. XXXI, 1902, p. 440.

565 ter. MAZYK. Voir RAVENEL.

565 quater. MAZZEI. Contributo allo studio dei corpi di Negri. *Rev. d' Ig. e san Pub.*, 1 avril 1907, p. 193.

565 quinque. — Contributo allo studio della rabbia nel lupo. *Ibid.*, 1er sept. 1907, p. 519.

566. MÉGUIN. Les simili-rages chez le chien. *Bull. de l'Acad.*, 1897, t. XXXVII, p. 57.

567. MEMMO (G.). 1. Beiträge zur Aetiologie der Rabies. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XX, 1896, p. 209.

568. — 2. Beiträge zur Kenntnis der Aetiologie der Tollwut. *Ibid.*, t. XXI, 1897, p. 657.

569. MERGEL. Zur Frage über die Tenacität des Wutcontagiums. *Pet. Arch. f. Vet.*, 1887, octobre.

570. MESNIL (O. DU). La rage des loups. *Annal. d'hygiène publique*, 1886, oct., p. 345.

571. MESTRE. 2 Fälle von Tollwut bei Rindern. *Rivist. de med. vet.*, 15 juin 1904.

572. MESUET. Considérations générales sur les fausses rages. Observations de délire aigu hydrophobique. *Compt. rend.*, 1887, t. CV.

573. MÉTIN. Fonctionnement de l'Institut Pasteur de Saïgon en 1902. *Ann. Hyg. et Méd. colon.*, t. V, 1903, p. 615.

574. METTAM. A diagnostic lesion in rabies. *The veterinarian*, 1900, p. 375.

575. MIECKLEY. Wut in einer Rinderherde. *Dtsch. Ztschr. f. Tiermed.*. t. XVIII, 1892, p. 444.

575 bis. MIHAILESCU. Voir BABES.

576. MITTON. Tollwut bei 6 Kühen. *Progrès vétérin.*, 1902, p. 537.

577. MOELLER (H.). Uebertragung der Wutkrankheit durch Injektion von Speichel in die Blutbahn. *Berl. Arch. f. Tierheilkde*, VII, 1881, p. 490.

578. MOHLER. Bericht über einen Fall von Tollwut bei einer Frau, 20e Ann. *Rep. of the Bur. of Anim. Industr.*, 1903.

579. MONCET. Immunisation des herbivores contre la rage. *Rev. vét.*, 1899, p. 291.

580. MONOD. Symptômes rabiformes occasionnés par des spiroptères. *Bull. de la Soc. centr. de la méd. vét.*, mars 1900.

581. MONTANÉ. Lésion des corps striés ayant entraîné la mort. *Rev. vétér.*, 1899, t. XXII, p. 267.

582. MOORE. 1. Rabies in Cattle. *Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene*, 7e Ann., 1897, p. 218.

583. — 2. et WAG. Eine Methode für sofortige Diagnosticierung der Tollwut. *Americ. Vet. Review*, t. XXVIII, 1904, p. 658.

583 bis. MOREL. Voir LECLAINCHE.

584. MOREY (A.). Quelques notes sur la rage. *Journ. de méd. vét.*, 1893, 521, série III, p. 18.

585. MORI (R.). Richerche sperimentali sulla rabbia. *Il Raccoglitore med.*, 10 août 1887.

585 bis. MORRIS. Voir MACFADYEN.

586. MOSCATELLI. Ueber das Vorkommen von Allantoin im Kanichenharn bei Lyssa. *Berl. Arch.*, 1892, t. XVIII, p. 382.

587. MOSSELMANN et LIÉNAUX. Les microbes et les maladies microbiennes en médecine vétérinaire. La rage. *Annal. de méd. vétér.*, 1892, t. XLI, p. 362.

588. MOTET. Troubles psychiques attribués à la morsure d'un chien supposé enragé. *Annal. d'hyg. publ.*, 1886, déc., 558.

589. MOTTE (J.) et PROTOPOPOFF (N.). Ueber eine Mikrobie, welche bei Kaninchen und Hunden die Symptome der paralytischen Wutkrankheit hervorruft. *Dtsch. Med.-Ztg.*, nov. 1887, nº 91.

590. MOUSSU. Contribution à l'étude des manifestations rabiformes chez le chien. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.*, t. X, 1892, p. 292.

591. MULLER. Ein Beitrag zur Kenntnis der Tollwut. *Monatsh. f. prakt. Tierhlkde*, 1896, t. VII, p. 481.

592. MURRI. Heilung der Rabies. *Deutsche Medic. Zeitung*, 1892, nº 62.

593. NAGY (A.). Ueber die Nervenzellen der gegen Lyssa immunisierten Hunde (en hongrois). *Magyar Orvosi Archivum*, 1895, nº 4.

594. NEDVED. Wut beim Schaf. *Monatsschr. d. Ver. österr. Tierärzte*, 1892, p. 105.

595. — Wut bei Wölfen. *Ibid.*, t. XV, p. 205.

696. NEGRI (A.). 1. Beitrag zum Studium der Aetiologie der Tollwut. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XLIII, 1903, p. 507. *Soc. med. chirurg. di Pavia*, 24, III, 1903.

597. — 2. Sull' eziologia della rabbia. La diagnosi della rabbia in base ai nuovi reperti. *Ibid.*, 1903.

598. — 3. Aetiologie. Demonstration des Parasiten. *Ibid.*, 1904. Entwicklung. *Ibid.*, 1905.

599. — 4. Zur Aetiologie der Tollwut. Die Diagnose der Tollwut auf Grund der neuen Befunde. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XLIV, p. 519.

600. — 5. Die Ergebnisse der neuen Untersuchungen über die Aetiologie der Tollwut. *Lo sperimentale*, 1904, fasc. 2. *Archiv. di biol. norm. e patol.*, 1904, p. 273.

600 bis. NEGRI (A.). Sulla morfologia e sul ciclo evolutivo del parassita della Rabbia. *Rendic. d. R. Acc. d. Lincei*, t. XVI, p. 800, 5 mai 1907.

600 ter. — Contributo allo studio dell' eziologia della Rabbia. *Boll. d. Soc. med. Chir. d. Pavia*, mars 1903.

601. Nélis (M.-Ch.). 1. Etude sur l'anatomie et la physiologie pathologiques de la rage. *Annal. de méd. vét.*, 1899, t. XLVIII, p. 599.

601 bis. — 2. Voir Gehuchten.

602. Nicolas. 1. Splénectomie et polynucléose rabique chez le lapin. *C. R. Biol.*, t. LV, nov. 1903, p. 1459.

603. — 2. et Lesieur, Le traitement antirabique dans la région lyonnaise. *Journ. physiol. et path. gén.*, t. V, juillet 1905, p. 704.

604. — 3. Absorption du virus rabique par la muqueuse oculaire. *Journ. de méd. vét.*, 1904, p. 667.

605. — 4. Le traitement antirabique dans la région lyonnaise, 1903. *Journ. de physiol. et de path.*, VI, p. 910.

605 bis. — 5. Voir Rabieaux.

605 ter. Nicolas. Apparition de la virulence dans la salive mixte des animaux rabiques. *C. R. S. Biol.*, t. LX, p. 625.

606. Nicolle (Ch.). 1. Die Experimentelle Diagnose der Wut mit infiziertem Gehirn-Rückkenmarksmaterial. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, t. LVII, nov., p. 349.

607. — 2. et Chaltiel (S.) 1. Quelques faits et quelques expériences concernant la rage. *Ann. de l'I. P.*, 1904, t. XVIII, p. 644.

608. — 3. Statistique Institut Pasteur Tunis 1903. *Annal. de l'I. P.*, 1904, t. XVIII, p. 654.

609. 4. et Chaltiel 2. Virulence des glandes salivaires et du pancréas chez l'homme atteint de rage. *Arch. I. P. Tunis*, t. I, janvier 1907, p. 26.

609 bis. — Statistique du service antirabique de l'*I. P.* de Tunis, 1906. *Arch. I. P. Tunis*, 1er janv. 1907, p. 35.

610. Nitsch (R.). 1. Expériences sur la rage de laboratoire (Virus fixe). *Bull. de l'Acad. des sciences de Cracovie*, juillet et déc. 1904, juin 1905 et 1906.

611. Nitsch (R.). — 2. Bemerkungen über die Pasteur'sche Methode der Schutzimpfungen gegen Tollwut. *Wien. klin. Woch.*, 1904, nº 36, p. 959. *Przeglad lekarski*, t. XIV, p. 638.

612. Nocard (E.). — 1. La prophylaxie de la rage après morsure. *Rec. de méd. vét.*, 1887.

613. — 2. Passage du virus rabique dans le lait. *Annal. de l'I. P.*, 1887.

614. — 3. Le diagnostic de la rage après la morsure. *Ibid.*, 1888.

615. — 4. et Roux. Expériences sur la vaccination des ruminants contre la rage par injections intraveineuses du virus rabique. *A. de l'I. P.*, II, 1888, p. 341. *Recueil de méd. vét.*, nº 15, 1888.

616. — 5. A quel moment le virus rabique apparaît-il dans la bave des animaux enragés. *A. de l'I. P.*, IV, 1890. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.* Paris, 24 avril 1890. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1890, nº 10.

617. — 6. et Leclainche. *Les maladies microbiennes des animaux*. Paris, 1903.

618. — 7. La rage et les moyens de s'en préserver. *Rev. scient.* Paris, 1894.

619. — 8. Les passages successifs par l'organisme de la chèvre n'atténuent pas le virus rabique. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.*, 1898, p. 526. *Recueil de méd. vét.*, 1898, nº 16.

620. — 9. Sur le diagnostic post mortem de la rage du chien. *Acad. de méd.*, 1900, 17 avril, p. 476.

621. — 10. Sur la prophylaxie de la rage canine. *Rev. d'hyg.*, 1893, t. XV, p. 637. *Sem. vétér.*, 1893, p. 710.

621 bis. — 11. Voir Roux.

622. Novi — 1. et Poppi. Erste Heilung von einem Lyssafall beim Menschen. *Bollett. delle scienze med.* Bologne, 1892.

623. — 2. La cura del Pasteur nell' Istituto antirabbico di Bologna. *Boll. scienze med.*, 1897 et 1899, t. X.

624. NOVI. 3. Action du radium sur le virus rabique et sur la rage. *Comm. à l'Acad. Sc. de Bologne*, 20 novembre 1905.

625. NOORDHOEK HOEGT. Hundswut im malaiischen Archipel, Pasteur-Institut in Weltewreden. *Le Caducée,* juillet 1904.

626. OFFENBERG. Cas de rage guéri chez l'homme. *Recueil de méd. vét.,* 1881, p. 559.

627. ORLANDI (E.). Ricerche intorno all' influenza che puo esercitare la milza sul decorso, sulla vaccinazione e cura della rabbia sperimentale. *Rif. med.*, 1893, p. 92.

628. ORLOWSKI. *Gazetta lekarska,* 1892.

629. ORLOWSKI (W.). *Statistik der Wutbehandlung,* 1899. Krakau. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXX, 1901, p. 267.

630. OSHIDA (T.). 1. Eine neue Methode zur Einimpfung des Hundwutgiftes und zum Herausnehmen des Rückenmarks. *Ctrlbl. f. Bakt.,* t. XXIX, 1901, p. 988.

631. — 2. Ueber die prophylaktische Impfung von Lyssa mittels des in der Hitze bereiteten Giftes (en Japonais). *Ibid.,* Abt. I. Referate, 1903, t. XXXIV, p. 146.

632. ONCHAKOFF (W.-G.). Contribution à l'étude de l'atténuation du virus rabique fixe au moyen du chauffage. *Arch. des Sc. biol. de St-Pétersb.*, 1901, VIII, p. 131.

633. ONIFRIO (D'). Beitrag zur Pseudowut. *Giorn. della R. Soc. ed Accad. Vet. It.*, 1903, p. 1057.

634. PAGE (D.). 1. Sopra alcune speciali formazioni eosinofile, simulanti i corpi di Negri, nelle cellule nervose dei gangli cerebrospinali dell' uomo idrofobo. *Rif. med.,* 1904, ann. 20, et n° 25.

635. — 2. E possibile l'assorbimento di virus rabico nell' uomo per via della mucosa nasale? *Giorn. internaz. delle Sc. med.*, ann. 25, 1903.

636. — 3. Sui fenomeni locali prodromici della rabbia. *Atti del Congr. di XIII Congr. Med. Int.,* Padoue, 1903.

637. — 4. I corpi di Negri nel sistema nervoso dell' uomo idrofobo. *Atti del XIII Congr. di Med. int.* Padoue, 1903.

638. PAGE (D.). — 5. Sur l'existence du virus rabique dans le siège de la morsure d'un enfant mort de la rage. *Annal. de l'I. P.*, 1903, p. 293.

639. — 6. Osservazioni e ricerche sulla rabbia. *Atti del XIII. Congresso di Med. int.* Padoue, 1903.

640. — 7. et ARNATO. *Le vaccinazioni antirabische nel triennio* 1898-1900. Naples, 1902, imp. San Giovani.

640 bis. — Parasiten und pseudo-parasiten der Nervenzelle. *Zeitsc. f. Hyg.*, t. LX, f. 1, 7 avril 1908.

641. PAIGE (J.). — Ausbruch der Wut unter dem Rindvieh. *The Vet. Mag.*, vol. II, nº 1. *Woch. f. Tierhlkde. u. Viehz.*, 1898, ann. 42, p. 231.

642. PAINBLAN. — Le traitement antirabique en 1900 et le service de vaccination contre la rage à Lille. *Echo méd. du Nord*, 1901, V, p. 24.

643. PALMER. — Tollwut. *Americ. Veter. Review*, t. XXVII, juillet 1904, p. 328.

644. PALMIRSKI. — Brief. Wutinfektion durch Cohabitation. *Kronika Lekarska*, 1898, nº 8.

645. PALMIRSKI. — 1. *Ueber die Heilwirkung des Serums der gegen Tollwut immunisierten Tiere.* Baumgarten, XII, p. 565.

646. — 2. et KARLOWSKI 1. Statistique Varsovie, 1898, 1899. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Ref. t. XXXI, p. 126.

647. — 3. et KARLOWSKI 2. Statistique, Varsovie, 1900. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXI, p. 796.

648. PALTAUF (R.). — 1. Ueber Schutzimpfungen gegen Wut. *Hygien. Rundsch.*, 1895, t. V, p. 9.

649. — 2. Errichtung des Wiener Instituts. Statistik. *Wien. klin. Woch.*, 1896.

650. — 3. Aus der Lyssa-Schutzimpfungsanstalt im k. k. Rudolphspitale in Wien. *Das Oesterr. Sanitätswesen*, 1896.

651. PAMPOUKIS. — 1. Statistique de l'Institut Pasteur Hellénique d'Athènes. *Annal. de l'I. P.*, 1898, t. XII, p. 404.

652. — 2. Quelques observations sur la rage. *Annal. de l'I. P.*, 1900, t. XIV, p. 111. Statistique d'Athènes.

653. PAMPOUKIS. 3. Statistik 1894-1900. I. *Panhellen. medic. Kongr. z. Athen.*, mai 1901. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Ref. t. XXXIII, p. 467.

653 bis. — Sur les accidents paralytiques survenant au cours du traitement antirabique. *Grèce méd.*, 1-5 juin 1906, p. 21.

653 ter. — Contribution à l'étude des causes d'insuccès de la méthode Pasteur antirabique. *Grèce méd.*, 1-5 août 1906.

654. PAPP (J.). Wuterscheinungen bei Schweinen (en hongrois). *Hutyra's ungar. Veter.-Bericht für* 1901, p. 47.

655. PASSEN (M.) van. Deux cas de pseudo-rage et d'éclampsie chez des bêtes bovines. *Annal. de méd. vét.*, 1891, t. XL, p. 190.

656. PASTEUR. 1. Lettre à M. Duclaux. *Annal. de l'I. P.*, I, 1887. *Ibid.*, II.

657. — 2. Méthode pour prévenir la rage après morsure. *Compt. rend.*, t. CI, 1885. *Annal. de méd. vét.*, janv. 1886, Ann. 35, p. 1. *Rev. vétérin.*, déc. 1885.

658. — 3. Résultats de l'application de la méthode pour prévenir la rage après morsure. *Ibid.*, t. CII, 1886, et *Annal. de méd. vét.*, 1886, p. 252.

659. — 4. Note complémentaire sur les résultats de l'application de la méthode de prophylaxie de la rage après morsure. *Ibid.*, 1886.

660. — 5. Nouvelle communication sur la rage. *Ibid.*, t. CIII, 1886, et *Annal. de méd. vét.*, 1887, t. XXXVI, p. 19.

661. — 6. Sur la méthode de prophylaxie de la rage après morsure. *Ibid.*, t. CVIII, 1889.

662. — 7. Résultats de la vaccination rabique. *Recueil*, 1890, p. 216.

663. — 8. CHAMBERLAND 1, ROUX 1 et THUILLIER. Note sur la rage. *Compt. rend.*, t. XCII, 1881.

664. — 9. Nouveaux faits pour servir à la connaissance de la rage. *Ibid.*, t. XCV, 1882.

665. — 10. CHAMBERLAND 2 et ROUX 2. Nouvelle communication sur la rage. *Ibid.*, XCVIII, 1884, p. 457.

666. PASTEUR. 11. Sur la rage. *Ibid.*, 1884.

667. — 12. Sur une maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. *Compt. rend. de l'Acad.*, 1881.

668. PATE. Rage chez une chèvre. *J. of trop. vet. Sc.*, I, p. 419.

668. bis. PAUTET (L.). Ungewöhnl. Erscheinungen bei einem Hundswutanfall beim Pferd. *Lyon. Journ.*, 1887, p. 645.

669. PAVIOT (J.) et LESIEUR (Ch.). Études cliniques et anatomiques sur trois cas de rage humaine. *Journ. de physiol.*, 1902, p. 677.

670. LA PEGNA (E.). Le ricerche sull' agente specifico della rabbia. Riv. crit.-sintet. *Ann. di nevr.*, année XXII, 1904, p. 182.

671. PENNING (C. A.). Rabies in Niederl. Ostindien. *Tierärztl. Blätter f. Niederland. Ind.*, t. IV, livraison 2. *Oesterr. Monatsschr. f. Thierheilk.*, 1890, t. XIV, p. 182.

672. PERRONCITO et CARITA. Ueber die Fortpflanzung der Tollwut von der Mutter auf den Fötus durch die Placenta. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. 1, 1887, p. 339. *Annal. de l'I. P.*, 1., 1887. *Rec. de méd. vét.*, 1887, nº 13.

673. PERDRIX. 1. Statistiques pour 1889. *Annal. de l'I. P.*, 1890, t. IV, p. 129.

674. — 2. 1890. *Ibid.*, 1891, t. V, p. 344.

675. PETER. Zur klin. Diagnose der Wutkrankheit. *Berl. tierärztl. Wochenschr.*, 1900, p. 133.

676. PEUCH (F.). 1. Beitrag zur Erforschung der Hundswut. *Rév. vét.*, 1889, p. 482.

677. — 2. Zur Prophylaxe gegen Hundswut. *Ibid.*, p. 166.

678. — 3. Experimentell geprüfte Heilung der Wut bei einer Sau. *Ibid.*, 1889, p. 466.

679. — 4. Wut bei einem Ferkel mit spontaner Genesung. *Vet. Journ.*, 1890, t. XXXI, p. 250.

680. PEYRAND (H.). 1. De l'action préventive de l'hydrate de chloral contre la rage tanacétique ou simili-rage et contre la vraie rage. *Compt. rend.*, 1887, octobre.

681. Peyraud (H.). 2 Recherches sur les effets biologiques de l'essence de tanaisie, de la rage tanacétique ou simili-rage. *Gaz. des Hôp.*, 1887, nº 128. *Compt. rend.*, t. CV. 1887.

682. — 3. Vaccinations contre la rage par l'essence de tanaisie. *Ibid.*

683. Pfister (E.). Lyssa und Trauma. *Münchn. med. Woch.*, 1904, nº 35, p. 1555.

684. Phélippot et Rivals. Un cas de rage humaine. *Gaz. méd. de Paris,* 1887, nº 29.

684 bis. Pianese. La natura dei corpi di Thoma-Sjöbring nel cancro e dei corpi di Negri della rabbia. *Gazz. int. di Medicina*, janv. 1905.

684 ter. Pineau. Voir Calmette.

685. Pistor. The Rabies. *Americ. Veter. Review.* t. XXVII, août, p. 399.

686. Poor (D. W.). 1. Pathological studies in rabies. *Proc. of the N. Y. Pathol. Soc.*, oct., t. IV, 1904. *Bull. de l'I. P.*, t. III, 1905, p. 324.

687. — 2. The infectivity of tissues at different stages of hydrophobia. *Proc. of the New-York pat. Soc.*, VI, avril-mai 1906, p. 85.

688. Popoff (G.). Veränderungen der Nervenelemente bei Lyssa. *Virchows Archiv.*, t. CXXII, 1890, p. 29.

689. Poppi (G.). 1. La cura antirabica con un vaccino non virulento. *Rif. med.*, 1892.

690. — 2. Sull' modo di comportarsi del virus rabico nelle inoculazione multiple sperimentali e nell' assorbimento pei linfatici. *Boll. del scienze med.* Bologne, 1890.

690 bis. — 3. Voir Novi.

691. Porcher. Observations urologiques chez la chèvre enragée. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.*, t. XVI, 1898, p. 730.

692. Pottevin (H.). Statistique Paris 1891. *Annal. de l'I. P.*, t. VI, 1892, p. 453; t. VII, 1893 pour 1892, p. 335; t. VIII, 1894 pour 1893, p. 166; t. IX, 1895 pour 1894, p. 524; t. X, 1896 pour 1895, p. 94; t. XI, 1897 pour 1896, p. 336; t. XII, 1898 pour 1897, p. 301; t. XIII, pour 1898, p. 518.

693. Pourtalè. Die Impfung zu Schutz- und Heilzwecken gegen die Wut. *6. internat. tierärztl. Kongr. Bern.*, 1895. *Bericht*, 1896, p. 145.

694. Price. Der Wert der Antiseptica gegenüber dem Hundswutgift. *Americ. Veter. Review.*, t. XXVII, décembre, p. 843.

695. Prignacca (P.). Altro caso di rabbia in un bovino. *Clinic. veter.*, 1894, t. XVII, p. 328.

696. Pringle (R.). Hydrophobia and the treatment of bites of rabid animals by suction. *The Lancet,* 24 avril 1886, p. 782.

697. Pritchard. Tollwut, Symptome und Diagnose. *The med. news*, 1903, t. LXXXIII, p. 293.

698. — Propagation, prophylaxie et traitement de la rage. *Internat. Kongr. f. Hygiene u. Demographie.* London, 1891.

699. Protopopoff (N.). 1. Zur Immunität für Tollwutgift bei Hunden. *Ctrlbl. f. Bakt.*, IV, 1888, p. 85.

700. — 2. Einige Bemerkungen über die Hundswut. *Ibid.*, V, 1889, p. 721.

701. — 3. Ueber die Vaccination der Hunde gegen Tollwut. *Ibid.*, t. IV, 1888, p. 784.

702. — 4. Ueber die Hauptursache der Abschwächung des Tollwutgiftes. *Ibid.*, VI, 1889, p. 129.

703. — 5. Zur Lehre von der Immunität besonders bei der Tollwut. *Zeitschr. f. Heilkde*, t. XI, 1890, p. 131.

704. Puscariu. 1. Lettre à M. Pasteur. *Annal. de l'I. P.*, t. VIII, 1894, p. 416.

704 bis. — 2. Sur l'agent de la rage. *Acad. des Sc.*, 13 mars 1899.

705. — 3. et Vesesco. Essais de vaccination antirabique avec le virus atténué par la chaleur. *Annal. de l'I. P.*, t. IX, 1895, p. 210.

706. — 4. et Lebell, Bericht über die Hundswutbehandlung. *Archiv. des Sc. méd.* Bucarest, 1900.

707. Putz. Zur Pasteurschen Wutimpfung. *Tiermedic. Rundschau*, t. 1886, p. 39.

708. RABIEAUX. — 1. Contribution à l'étiologie de la rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1903, t. LIV, n° 2, p. 91.

709. — 2. Les carnivores suspects de la rage et la loi sanitaire. *Journ. de méd. vét.*, 1900, p. 587.

710. — 3. Sur le diagnostic histologique de la rage chez le chien. *Soc. de l'Agricult., etc., de Lyon*, 1902, 23 mai. *Journ. de méd. vét. de Lyon*, déc. 1902, p. 703. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXXIII, p. 300.

711. — 4. Le diagnostic post mortem de la rage et histologique de cette affection. *Journ. de méd. vét.*, 1900, p. 95.

712. — 5. et NICOLAS. La glycosurie dans la rage. Son importance dans le diagnostic de cette maladie. *Journ. de physiol. et de pathol. générale*, 1902, t. IV. *Journ. de méd. vét. de Lyon*, 31 janv. 1902, p. 16.

713. RAILLIET. — Affection prurigineuse et rage du bœuf. *Bull. de la Soc. centr. de méd. vét.*, t. XVI, p. 33, 129, 132.

714. RAMON-CAJAL (S.) et DALMACCO-GARCIA (D.). Las lesiones del reticulo de las cellulas nervosas en la rabia. *Trabajos del Laboratorio de investigaziones biologicas de la Universidad de Madrid*, t. III, déc. 1904, p. 213. Bull. de l'I. P., t. III, 1905, p. 298.

715. v. RATZ. — 1. Beiträge zur Aetiologie der Tollwut. *Monatsh. f. Tierhlkde*, XI, 1900, p. 402.

716. — 2. Die Widerstandsfähigkeit des Virus der Tollwut gegen Fäulnis. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXVII, 1900, p. 825.

717. — 3. Ueber die Vererbung des Virus der Wutkrankheit (en hongrois). *Veterinarius*, 1899, n° 19.

718. RAVENEL (P.), MAZYCK, Mc. CARTHY (D. J.). The rapid diagnosis of rabies. *Proced. Pathol. Soc. Philadelphia*, mars 1900, t. IV, *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, Ref. t. XXXI, 1902, p. 377.

719. REES et ROWLAND. A case of rabies atent for 20 months. *The Lancet*, 1902, p. 1764.

720. Reindl. Vergiftung bissiger und wutkranker Hunde. *Woch. f. Tierheilkde u. Viehz.*, 1901.

721. Rellier (M.). Sur un symptôme prodomique de la rage dans l'espèce bovine. *Recueil vétérin.*, octobre 1899, p. 612.

722. Remlinger (M. P.). 1. Le passage du virus rabique à travers les filtres, I. *Annal. de l'I. P.*, t. XVII, 8, 1903, p. 734.

723. — 2. II. *Ibid.*, t. XVIII, 1904, p. 150.

724. — 3. Contribution à l'étude de la toxine rabique: faits expérimentaux et faits cliniques. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, nº 8, p. 346.

724 bis. — Le rôle de la souris et du rat dans la propagation de la rage. *Rev. scientif.*, t. V.

724 ter. — L'élévation de la température du corps dans le traitement de la rage et des maladies infectieuses. *C. R. Soc. biol.*, t. LX, p. 1030.

725. — 4. Isolement du virus rabique par filtration. *Ibid.*. nov. 1904, p. 1433.

725 bis. — Transmission de la rage par coup de griffe. *C. R. Soc. biol.*, t. LX, p. 779.

725 ter. — Syndrome de Landry et rage paralytique. *Ibid.*, p. 818.

726. — 5. Absorption du virus rabique par la muqueuse pituitaire. *Ibid.*, t. LVI, 1904.

727. — 6. Rage expérimentale de la souris et du rat. *Ibid.*, 9 janv. 1904, p. 42.

728. — 7. La salive d'un homme atteint de rage est-elle virulente? *Ibid.*

729. — 8. Le virus rabique traverse les bougies Berkefeld nº W. *Ibid.*

730. — 9. La rareté de la rage à Constantinople. *Rev. d'hygiène*, t. XXV, 1903, p. 309.

731. — 10. La salive recueillie chez les animaux enragés après injection de pilocarpine n'est pas virulente. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1904, nº 29.

732. — 11. Vaccination du mouton contre la rage à l'aide des mélanges virus-sérum. *Ibid.*

733. Remlinger (M. P.). 12. Contribution à l'étude du virus rabique fixe. Son innocuité relative pour le chien. *Ibid.*, n° 32, t. LVII, p. 414.

734. — 13. La tortue terrestre est réfractaire à la rage. *Ibid.*, n° 36.

735. — 14. Les travaux récents sur la rage. *Bull. de l'Inst. Pasteur,* t. II, 1904, p. 753 et p. 793.

736. — 15. La pilocarpine dans le traitement de la rage et des maladies infectieuses. *Compt. rend. Soc. biol.,* octobre 1904.

737. — 16. A quel moment le bulbe des lapins rabiques de passage devient-il virulent? *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LVIII, mai 1905, p. 815.

738. — 17. A quel moment le cerveau des hommes et des animaux, mordus par un chien enragé, devient-il virulent? *Ibid.,* p. 973.

739. — 18. Persistance du virus rabique dans la salive du chien guéri de la rage. *C. R. Soc. biol.,* LXII, 4 mai 1907, p. 800.

740. — 19. Vaccination antirabique par voie rectale. *C. R. Soc. biol.,* 27 avril 1907.

741. — 20. Absence d'anaphylaxie au cours des injections sous-cutanées de virus rabique et de sérum antirabique. *C. R. Soc. biol.,* 24 novembre 1906, p. 475.

742. — 21. Contribution à la pathogénie de la rage. *C. R. Soc. biol.*, 16 février 1907, p. 249.

743. — 22. Le traitement pastorien peut-il favoriser l'éclosion de la rage chez une personne en incubation? *C. R. Soc. biol.,* 2 mars 1907, p. 350.

744. — 23. Contribution à l'étude du mélange de sérum antirabique et de virus fixe. *C. R. Soc. biol.,* 16 décembre 1905, p. 637.

745. — 24. Sur la destruction du virus rabique dans la cavité péritonéale. *C. R. Soc. biol.,* 23 décembre 1905.

746. — 25. Le virus rabique et le vaccin antirabique se propagent-ils par voie lymphatique? *C. R. Soc. biol.,* 24 mars 1906.

747. Remlinger (M. P.). 26. Un cas de rage consécutif à une morsure de souris. *Ibid.*, t. LIX, 1905, p. 71.

748. — 27. Absorption du virus rabique par la peau fraichement rasée. *Ibid.*, p. 198.

749. — 28. Action de la centrifugation sur le virus rabique. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LVIII, 1905, p. 27.

750. — 29. et Riffat-Bey. Le virus rabique traverse la bougie Berkefeld. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LV, juin 1903, nº 21. p. 730.

751. — 30. Sur la perméabilité de la bougie Berkefeld au virus rabique. *Ibid.*, t. LV, juillet, p. 974.

752. — 31. et Mustapha Effendi. Vaccination des herbivores contre la rage. *Rec. de méd. vét.*, 1905, p. 289.

753. — 32. Deux cas de guérison de la rage expérimentale chez le chien. *Annal. de l'Inst. Pasteur*, 1904, avril. t. XVIII. p. 241.

754. — 33. Accidents paralytiques au cours du traitement antirabique. *A. de l'I. P.*, 1905, t. XIX, p. 625.

754 bis. — Sur l'infection et l'immunisation des Muridés contre la rage par voie buccale. *C. R. Soc. biol.*, 23 mai 1908, p. 893.

755. — 34. Contribution à l'étude du sérum antirabique. *C. R. Soc. biol.*, LXII, 25 mai 1907, p. 961.

756. Rendu (M. H.). Accidents médullaires à forme de paralysie ascendante aiguë survenus au cours d'un traitement antirabique. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1897.

757. Reuss (L.). La rage à Paris. *Annal. d'hyg.*, t. XXVIII, 1892, p. 41.

758. Rey. Inoculation de la rage aux herbivores. *Rec. de méd. vét.*, 1841. 1842, 1856.

759. Ricochon. 1. Un cas de rage paralytique chez l'homme. *Gaz. hebdom. de médec. et de chir.*, 1887, nᵒˢ 10 et 11.

760. — 2. Quelques points litigieux de la rage humaine. *Gaz hebdom.*, 1891, p. 99, 155.

761. RIVOLTA (S.). 1. Le microbe de la rage. *Sem. méd.*, 18 avril 1886.

762. — 2. Il virus rabido. *Giorn. di Anat. Fisiol. e Patol.*, t. XVIII, 1886, p. 1.

762 bis. RIFFAT BEY. Voir REMLINGER.

762 ter. RIGLER. Voir FODOR.

763. RODET 1. et GALAVIELLE 1. Influence du séjour prolongé dans la glycérine sur le virus rabique. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LIII, 1902, p. 1147.

764. — 2. Influence de la dessiccation sur les moelles rabiques. — Marche de la perte de la virulence. *Ibid.*, p. 1144.

765. — 3. Essais de sérothérapie antirabique. *Ibid.*, t. LII, p. 1091. *Sem. méd.*, 1901, nº 1. *Nouveau Montpellier médical*, 1901, p. 45.

766. — 4. et GALAVIELLE 2. Existence, dans les centres nerveux rabiques, d'une matière antagoniste du virus. *Sem. méd.*. 1901, nº 4.

767. — 5. Expériences sur le pouvoir immunisant de la matière nerveuse rabique conservée en glycérine. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LIII, p. 63. *Annal. de méd. vét.*, t. L, 1901, p. 140.

768. 6. A propos de l'influence du séjour en glycérine sur le virus rabique. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1903, t. LIV, p. 850.

769. RODZEWITCH. Statistique 1896 Samara. *Arch. des Sc. biolog.*, t. VI, 1898, p. 169.

770. ROELL (F. M.). Veterinärbericht über den Stand der Viehseuchen in Oesterreich 1883. *Arch. f. Tierheilkde*, t. XI, 1885, p. 316.

771. RONZIER-JOLY. Un cas de rage. *Montpellier méd.*, 1902, p. 716.

772. ROUX. 1. Note sur un moyen de conserver les moelles rabiques avec leur virulence. *Annal. de l'I. P.*, 1887, I.

773. — 2. Sur le passage du virus rabique de la mère au fœtus. *Ibid.*, 1887.

774. — 3. Notes de laboratoire sur la présence du virus rabique dans les nerfs. *Ibid.*, 1888, II, p. 18; 1889, III, p. 69.

775. Roux. 4. Prévention de la rage après morsure; résultats à l'Institut Pasteur des inoculations antirabiques. *Transact. VII. internat. Congr. Hyg. and Dem.*, 1891, London.

776. — 5. Note sur l'immunité conférée aux chiens contre la rage par injections intraveineuses. *Annal. de l'I. P.*, II, 1888, p. 479.

777. — 6. et Nocard. A quel moment le virus rabique apparaît-il dans la bave des animaux enragés? *Ibid.*, t. IV, p. 163.

777 bis. — 7. Voir Nocard.

777 ter. — 8. Voir Pasteur.

778. Rovighi (Il.). Sulla trasmissibilita della rabbia da uomo a uomo. *Riv. clin. di Bologna*, 1886, août.

779. Rowland. 1. Incubationsdauer von 2 Jahren. *The veter. journ.*, 1902, t. VI, p. 16. *Tierärztl. Centralbl.*, 25, année 1902, p. 506.

779 bis. — 2. Voir Macfadyen.

780. — 3. A method of obtaining Intracellulairs Inices. *Journ. of. Physiol.*, t. XXVII, nos 1 et 2, p. 53.

781. Roy. The rational method of treatment of hydrophobia. *The Lancet*, 1886, janvier.

782. Russo-Travali 1. et Brancalcone. Sulla resistenza del virus rabido alla putrefazione. *Rif. med.*, V, 1889.

782 bis. — 2. Voir de Blasi.

783. Sabarthez. Rage atténuée, produite très probablement par les inoculations pastoriennes. *Gaz. des hôp.*, 1891, p. 1311.

784. Salmon. 1. Corn stalk disease and rabies in cattle, etc. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXIV, 1898, p. 934.

785. — 2. Rabies and Hydrophobie. *The Journ. of Comp. Med.*, 1900. *Med. veter. Archiv.*, t. XXI, p. 597.

786. Salomon (Vera). *Experimentelle Untersuchungen über Rabies*. Th. de Lausanne, 1900.

786 bis. Sand (René). La Neuronophagie. *Acad. r. méd.* Belgique, t. XIX, f. 1, 1906.

787. Sano. Un cas de rage humaine suivi d'autopsie. *Journ. de neurologie*, 1900, p. 409.

788. SARMENTO. Statistique Lisbonne 1893-1896. *Archivos di Medicina*, t. I. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXIV, 1898, p. 938.

789. SCHAFFER (H.). 1. Histologische Untersuchungen eines Falles von Lyssa. *Arch. f. Psych.*, XIX, 1887, p. 45.

790. — 2. Nouvelle contribution à la pathologie et à l'histopathologie de la rage humaine. *Annal. de l'I. P.*, III, 1889, p. 644.

791. — 3. Pathologie und pathol. Anatomie der Lyssa. *Zieglers Beitr.*, VII, 1890.

792. — 4. Sur un cas atypique de la rage humaine. *Annal. de l'I. P.*, IV, 1890, p. 513.

793. — 5. *Orvosi hetilap*, 1887-1889.

794. SCHIFFMANN (J.). Zur Kenntnis der Negrischen Körperchen bei der Wutkrankheit, *Wien. klin. Woch.*, XVIII, 1905, p. 657.

794 bis. SCHIFFMANN (J.). Zur Kenntniss der Negris'chen Tollwuthkörperchen. *Zeits. f. Hyg.*, t. LII, f. 2, p. 199.

795. SCHILLING. 1. Die Ursachen des häufigen Vorkommen der Wutkrankheit im Reg.-Bez. Oppeln. *Berl. Archiv.*, 1889, p. 127.

796. — 2. Tollwut der Hunde. *Berl. Arch.*, 1891, t. XVII, p. 358.

797. SCHNURER (J.). Ueber die Schutzimpfung der Hunde gegen Tollwut. 1. Mitt. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. LI, fasc. 1, 1905.

798. SCHOTTELIUS. Ueber die Pasteurschen Schutzimpfungen. *Arch. f. Psych. u. Nervenkrankheiten*, 1887, t. XVIII, p. 187.

799. SCHUBARTH. Wut unter Schafen. *Berl. Arch.* 1892, t. XVIII, p. 449.

800. SCHUDER. 1. Die Tollwut in Deutschland und ihre Bekämpfung. Hambourg et Leipzig, L. Voss., 1903.

801. — 2. Der Negris'che Erreger der Tollwut. *Dtsch. med. Woch.*, 1903, t. XXIX, n° 35, p. 700.

802. 3. Einiges über Tollwut. *Ges-Ingen.* année XXVII, p. 41.

803. — 4. Strassenvirus und Virus fixe. *Zeitschr. f. Hyg.*, t. XLII, 1903, p. 362.

804. Schüder. 5. Bericht. Berlin 1903. *Klin. Jahrb.*, t. XIII, 1904, p. 109.

805. Schulze. Zur patholog. Anatomie der Lyssa. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.*, 1877.

805 bis. Schwarz. Voir Tizzoni.

806. Semenoff. Ein seltener Fall von Hydrophobie. *Berl. tierärztl. Woch.*, 1904, p. 181.

807. Semmer (E.). Résumé des recherches de M. C. Helmann sur la rage. *Arch. des Sc. biol. Pétersbourg*, 1893, II, p. 2.

808. Sertoli (G.). 1. Sulla presenza del virus rabido nelle capsulo surrenali di alcuni animali. *Riv. crit. di clin. Med.*, 1901, nov.

809. — 2. et Stefanelli (P.). Azione desinfettante della formalina sul virus rabico. *Riv. d'Ig.*, XIV, 1903, p. 988.

810. Sipière. Das Aetzen der Bisswunden von Tollen Tieren. *Progr. vétér.*, 1902, p. 65.

810 bis. Skschivan. Voir Chmjelewsky.

811. Solomon (V.). Experimentelle Untersuchungen über Rabies. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XXVIII, 1900, p. 70.

812. Sormani. *Soc. med.-chir. di Pavia*, 6 janv. 1903.

812 bis. Sotiriades et Mitatsis. Deux observations de myélites provoquées par le virus rabique au cours du traitement antirabique. *Arch. méd. d'Athènes*, nov. 1905, nº 19.

813. Spencer (W. G.). Death of a child from hydrophobia two years and four months after being bitten by a rabid dog. *Brit. Journ.*, 1891, 7 févr., p. 277.

814. Spiller (W. G.). Remarks on the importance of the so-called specific lesions of rabies. *Proceed. Path. Soc. Philadelphia*, t. IV, 1901, nº 5. Ref. *Ctrlbl. Bakt.*, Abt. I, Referate, t. XXXI, 1902, p. 439. *University medical magazine of Pensylvania*. 1901, t. XIII, p. 776.

815. Spitznoco. Die Tollwut. *Il nuovo Ercolani*, 1902, p. 26.

816. Statistiques. Institut Pasteur Paris, nov. 1885-déc. 1886. *A. de l'I. P.*, 1888, p. 30.

817. — Janvier 1887. *Ibid.*, p. 95.

818. — Février 1887. *Ibid.*, p. 143.

819. **Statistiques.** Mars 1887. *Ibid.*, p. 207.

820. — Avril 1887. *Ibid.*, p. 255.

821. — Mai 1887. *Ibid.*, p. 319.

822. — Juin 1887. *Ibid.*, p. 367.

823. — Juillet 1887. *Ibid.*, p. 415.

824. — Août 1887. *Ibid.*, p. 462.

825. — Septembre 1887. *Ibid.*, p. 510.

826. — Octobre 1887. *Ibid.*, p. 559.

827. — Novembre 1887. *Ibid.*, p. 612.

828. — Résultats définitifs du traitement préventif de la rage à l'I. Pasteur, 1er nov. 1885-31 décembre 1886. *Ibid.*, p. 308.

829. — Résultats définitifs du traitement préventif de la rage à l'I. Pasteur, décembre 1887. *Ibid.*, t. II, 1888, p. 47.

830. — 1887, cf. Table alphabétique, t. II. *Annal. de l'I. P.*, p. 688.

831. — 1888, cf. *ibid.*, t. III. *Ibid.*, p. 703.

832. — 1889, cf. *ibid.*, t. IV. *Ibid.*, p. 811.

833. — 1890, cf. *ibid.*, t. V. *Ibid.*, p. 809.

834. — 1891, cf. *ibid.*, t. VI. *Ibid.*, p. 873.

835. — 1893-1894, cf. *ibid.*, t. VIII. *Ibid.*, p. 874.

836. — 1894-1895, cf. *ibid.*, t. IX. *Ibid.*, p. 908.

837. — 1895-1896, cf. *ibid.*, t. X. *Ibid.*, p. 748.

837 bis. — Voir Perdrix, Pottevin, Viala.

838. — Institut Pasteur d'Odessa, juin 1886-janvier 1887. *A. de l'I. P.*, 1887, p. 239.

838 bis. — Varsovie. Voir Bujwid.

839. — Cracovie, 1897. *Tierärztl. Centrlbl.*, novembre 1899.

840. — Paris, 1892. *Sem. médicale*, 1893.

841. — Ueber Verbreitung der Tierseuchen. *Jahresberichte über die Leistungen und Fortschritte in der gesamten Medizin.* Berlin, Aug. Hirschwald.

842. Stazzi. 1. Die histologische Diagnose der Hundswut. *Boll. dell' Associaz. Sanit. Milan*, 1901, t. III, p. 89.

843. — 2. Die Negri'schen Körperchen und die Schnelldiagnose der Wut. *La Clin. vet.*, 1904, II, p. 273.

844. STEFANELLI (P.). 1. Come si deve comportare il medico di fronte ad un individuo morsicato da un animale sospetto idrofobo. *Riv. crit. di Clin. Med.*, ann. V, 6, 9. Florence, 1904.

844 bis. — 2. Voir SERTOLI.

845. STEFANESCU. La présence des corpuscules de Negri dans les glandes salivaires des chiens enragés. *C. R. Soc. biologie*, LXII, 18 mai 1907, p. 886.

846. STEPANOW. Entspricht der von den Pasteurschen Stationen registrierte Prozentsatz der Sterblichkeitsziffer der Wirklichkeit? (en russe). *Veterinär-Rundschau*, 1904, nos 9-11.

847. STERNBERG (C.). Bemerkungen zu Schüders « Die Tollwut in Deutschland, etc. » *Wien. klin. Woch.*, ann. XVII, 1904, p. 745.

848. STROESE. Die Wutkrankheit der Hunde. *Landw. Presse*, 1888, nos 15 et 18.

849. SUZOR (R.). *Hydrophobia, an account of M. Pasteurs system, containing a translation of all his communications on the subject, the technique of his method, and the latest statistical results.* In-8°, London (Chatto and Windus), 1887.

850. SZÁBO (ST.). Lange Incubation bei Tollwut. *Veterinarius*, 1900, p. 9.

851. SZÁKALL (J.). Die Verbreitung der Wutkrankheit und die Hundesteuer in Ungarn (en hongrois). *Veterinarius*, 1902.

852. v. SZEKELY et SZANA. Die microbicide Kraft des Blutes, entnommen dem infolge von Lyssainfektion fiebernden Tier. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XII, 1892, p. 139.

853. SZPILMANN (M.). Bericht über die Arbeiten des Lemberger Instituts zur Diagnose der Wut. *Oesterreich. Monatsschrift*, février 1900.

854. TACHARD. Hydrophobie rabique. Incubation de dix-huit mois. *Union médicale*, 1886, p. 169.

854 bis. TALASESCU. Voir BABES.

855. TAMBAREAU. Fall von Wut beim Pferd, für Dummkoller gehalten. *Rev. vétér.*, 1894, p. 183.

855 bis. TENNER. Voir KASPAREK.

856. TANNENHAIN (E.-G. v.). Bericht. Lyssa-Schutzimpfungsanstalt im k. k. Rudolfsspital Wien. Oesterr. Sanittäswesen, 1895, n° 24. *Hygien. Rundschau*, 1895, p. 1171.

857. TAYLOR. Neue Literatur über Aetiologie, Pathologie und Prophylaxe der Wut. *The med. news*, 1903, t. LXXXIII, p. 289.

857 bis. THÉZÉ. Voir FERRÉ.

858. THORPE. Ein chinesisches Heilmittel gegen Tollwut. *The Lancet*, 1904, p. 1341.

858 bis. THUILLIER. Voir PASTEUR.

859. THURMANN (A.). Eigentümliche Tollwuterkrankung (b. Hund). *Berl. tierärztl. Woch.*, 1904, n° 33, p. 566.

860. TIRJUTIN. Ueber den Biss wütender Wölfe. *Dtsch. Medic. Zeitg.*, 1887, n° 103.

861. TISCHLER (A.). Zur Bekämpfung der Hundswut. *Monatsschr. f. Ges.-Pflege*, 1898, n°s 9-10.

862. TIZZONI. 1. et BONGIOVANNI. Die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Virus rabici in vitro und im tierischen Organismus. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, t. XXXIX, 1905, p. 187.

863. — 2. Ancora sulla cura della rabia coi raggi del radio e sul loco meccanismo d'azione. *Rendiconti d. R. Accad. dei Lincei*, XIV, 17 septembre 1905, p. 297.

864. — 3. Die Behandlung der Wut mittels Radiumstrahlen. *Ibid.*, p. 473.

865. — 4. L'azione dei raggi di Radio, etc. *Acad. de sc. di Bologna*, 1905, avril.

866. — 5. La cura della rabbia coi raggi del radio. *Ibid.*, 1905, mai.

867. — 6. et CENTANNI (F.) 1. Sul modo di guarire negli animali la rabbia sviluppata. *Rif. Med.*, 1892, p. 109. *Dtsch. med. Woch.*, 1892, n° 27. *Deutsche Med.-Ztg.*, 1892, n° 69.

868. — 7. et CENTANNI (E.) 2. Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XIII, 1893, p. 81.

869. — 8. Weitere Untersuchungen über die Heilung des ausgebrochenen Rabies. *Dtsch. med. Woch.*, t. XVIII, p. 702.

870. TIZZONI. 9. Modo di preparare il siero antirabbico ad alto potere curativo e metodo di determinare la potenza. *Atti della reale Accademia delle Scienze dell' Istituto di Bologna*, février 1895. *Ref. Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XVIII, 1895, p. 240.

871. — 10. et CENTANNI 3. Ulteriori ricerche sulla cura della rabbia sviluppata. *Rif. med.*, 1892, n° 182.

872. — 11. Siero antirabbico ad alto potere immunizante. *Rif. med.*, 1893, n° 297. *Berl. klin. Woch.*, 1894, p. 189.

873. — 12. et SCHWARZ. Il siero di sangue di animali vaccinati contro la rabbia nella immunita e nella cura di quella mallattia. *Rif. med.*, 1891, n° 191.

874. — 13. La profillassi e la cure della rabbia col sangue degli animali vaccinati contro quella malattia. *Rif. med.*, 1892, nos 18 et 19. *Annal. de microgr.*, t. IV, 1892. p. 169.

875. TONIN (R.). 1. *Istituto antirabbico di Cairo; primo triennio* 1899-1901. Le Caire, 1902.

876. — 2. *Note storiche sulla rabbia in Egitto.* Le Caire, A. Castigliola, 1903. *Ref. Riv. d'Ig.*, 1903, p. 620.

877. TONKIN (TH.-J.). A preventive of hydrophobia. *The Lancet*, 1895, mai. Ref. *Ctrlbl. f. Bakt.*, XIX, 1806, p. 375.

878. TORNÉRY (M. DE). *Essai sur l'histoire de la rage avant le XIX*e *siècle*. In-8°, Paris, 1893.

878 bis. TORRE (DELLA). Azione del Tachiolo sul virus fisso. *Riv. d'Ig. e San. Pubb.*, 19 nov. 1907, p. 679.

879. TROLARD. Statistique de l'Institut Pasteur d'Alger. 1894-1898. *Annal. de l'I. P.*, t. XIV, p. 190.

880. TSCHEREWKOW (A. M.). Ueber die Verbreitung des Lyssagiftes in einigen Organen. Geweben und Körpersäften der Tiere. *Wratch.* (en russe). *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I, Referate, t. XXXIV, 1903, p. 126.

881. UFFELMANN. Pasteurs Wutpräventiv-Impfung. *Berl. klin. Woch.*, 1886, n° 22.

882. ULLMANN (C.). Ein Beitrag zur Frage über den Wert der Pasteurschen Schutzimpfungen am Menschen. *Wien. medic. Blätter*, n° 10.

883. Unterholmer (B.). Ein Fall von Lyssa humana. *Jahrb. f. Kinderheilkde*, t. XXV, 1886, p. 123.

884. Vaillard et Vincent. Sur le virus de la rage. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1891.

885. Valentini (L.). Trois cas de vaccinations préventives contre la rage chez le cheval. *Giorn. veterin. milit.* (Rome), juillet 1890. *Annal. de méd. vét.*, 1891, t. XL, p. 164.

886. Vallée (H.). 1. Action de la bile sur le virus rabique. *Rev. vétér.*, 1901, t. XXVI, p. 201.

887. — 2. Sur le diagnostic histologique de la rage. *Bull. de la Soc. cent. de méd. vét.*, 1903, p. 93. *Recueil de Méd. vét.*, 1903.

888. — 3. Sur les lésions des ganglions nerveux du chien. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LV, 1903, p. 127.

889. — 4. Recherches sur les propriétés neutralisantes de la bile à l'égard du virus rabique. *Annal. de l'I. P.*, XIII, 1899, p. 506, et *Rev. vétér.*, janv. 1901. *Rev. vét.*, 1899, t. XXIV, p. 461.

890. — 5. Sur l'anatomie pathol. et le diagnostic rapide de la rage. *Rev. vétér.*, 1900 p. 364.

891. — 6. Sur le diagnostic de la rage. *Ibid.*, 1900, p. 763.

892. — 7. Les lésions séniles du système nerveux et le diagnostic de la rage. *Rev. génér. de méd. vét.*, févr. 1901. *Compt. rend. Soc. biol.*, 1903, t. LIV.

893. Vanstenberghe. 1. Procédé de conservation du virus rabique à l'état sec. *Compt. rend. Soc. biol.*, t. LV, déc. 1903, p. 1646.

894. — 2. Statistique Lille. *Annal. de l'I. P.*, t. XVII, 1903, p. 606.

895. Vermaast (A. M.). Beitrag zur Differentialdiagnostik von Rabies. *Holländ. Zeitschr. f. Tierheilkde* t. XVI, Heft 4, Ref. *Oesterr. Monatsh f. Tierheilkde*, 1890, t. XIV, p. 268.

895 bis. Vesesco. Voir Lebell, Puscariu.

896. Veylon (A.). *De l'action de quelques antiseptiques sur le virus rabique; essai de vaccination au moyen de virus fixe traité par les antiseptiques.* Thèse Montpellier, 1901.

897. VIALA. 1. Sur les causes de l'atténuation des moelles rabiques. *Annal. de l'I. P.*, t. V, 1900, p. 695.

898. — 2. Statistique Paris, 1899. *Annal. de l'I. P.*, t. XIV, 1900, p. 485.

899. — 3. Statistique Paris, 1900. *Annal. de l'I. P.*, t. XV, 1901, p. 445.

900. — 4. Statistique Paris, 1901. *Ibid.*, 1902, t. XVI, p. 452 et les volumes suivants.

901. VOLPINO (G.). 1. Sopra alcuni reperti morforlogici nelle cellule nervose di animali affetti da rabbia sperimentale. *R. Acad. di Med.* avril 1903. *Sed., Riv. d'Ig.*, 1903, 1er avril, p. 228.

902. — 2. Sulla diagnosi istologica della rabbia. *Riv. d'Ig.*, t. XIV, 1903 ; t. XV, 1904, p. 20.

903. — 3. Sulla struttura dei carpi descritti da Negri nella Rabbia. *Archivio per le scienze med.*, 1904, t. XXVIII, p. 153.

904. — 4. Sulla struttura dei corpusculi contenuti nell' interno dei corpi di Negri. *Riv. d'Ig.*, XVIe année, 1905, p. 843.

905. — 5. Sulla fine struttura dei corpi di Negri nella rabbia. *Gazz. med. ital.*, 1904, nº 13. *Riv. d'Ig. e san. publ.*, t. XV, 1904, p. 240.

906. — 6. Communicazione letta all' *Accad. Med. di Torino* nella seduta del 18 marzo 1904.

907. — 7. Su alcune modificazioni che presentano i corpus cali contenuti nell' interno dei corpi di Negri. *Riv. d'Ig.*, XVIe année, 1905, p. 787.

907 bis. — 8. Sulla natura dei corpi di Negri e dei corpusculi entro essi contenuti. *Arch. sc. med.*, t. XXXI, f. 24.

907 ter. — 9. Voir BERTARELLI.

908. VULPIAN. *Nouvelle statistique.* Paris, 1887. *Compt. rend.*, 1887, t. CIV.

909. WARLOMONT. La prophylaxie de la rage. *Bull. de l'Acad. de méd. de Belgique*, 1886.

910. WEBER et TEISSERENC DE BORT. La répartition et la prophylaxie de la rage. *Rev. vétér.*, 1893, p. 457.

911. Weidmann. Die Wutkrankheit. *Tierärztl. Centrlbl.*, 25, ann. 1902, p. 217.

912. Weissgærber. Zur Diagnose der Tollwut beim Rind. *Wochenschr. f. Tierheilkde*, 1902, p. 606.

913. Werner. Ueber Rabies canina. *Oesterr. Vereinszeitg.*, 1887, p. 1.

914. White (H.). The pathological histology of hydrophobia. *Transact. of the path. soc.*, t. XXXVII, 1886.

915. Whiteside (H. J.). 1. Experimental researches concerning Pasteurs Prophylactic. *The Lancet*, 1886, déc. *The Brit. med. journ.*, 1886, déc.

916. — 2. Pasteurs antirabic inoculations. *The Lancet*, 1892, mai 14.

917. Wilke. Resultate der Pasteurschen Schutzimpfung in russischen Instituten. *Hygien. Rundsch.*, IV, 1894, n° 20.

917 bis. Williams (Anna). Negri bodies with special reference to diagnosis. *Proceed of the N.-Y. pathol. Society*, t. V, f. 4-8, 1905.

917 ter. — et Lowden. The etiology and diagnosis of Hydrophobia. *Journ. of inf. dis.*, mai 1906, t. III, p. 452.

918. Wilson. Enteritis in a dog, accompanied by rabiform symptoms. *The veterin. journ.*, 1795, t. XLI, p. 243.

919. Wittrock. Die Incubation der Tollwut bei Hunden. *Arch. f. Tierheilkde*, 1101, t. XXVII, p. 277.

920. Wladimiroff. 1. La rage à St-Pétersbourg et les mesures contre sa propagation. *Soc. russe de santé publique*, 1894, 28 mars.

921. — 2. Contribution à la statistique de la rage à St-Pétersbourg. Petersb. *Arch. des Sc. biol.*, 1894, t. III.

922. Woronzow (V.). Zur Differentialdiagnose der Wut (en russe). *Mitteilungen aus der gesamten Veter. Med.*, 1889. Pétersbourg. Ref. *Oesterr. Monatsh. f. Tierheilkde*, 1889, t. XIII, p. 270.

923. Worthley, Axe (J.). Der Magen hinsichtlich der Diagnose der Hundswut. *The veterinarian*, janv. 1886. *Annal. de méd. vét.*, 1887, t. XXXVI, p. 39.

924. WYRSYKOWSKI. Ueber die Wirkung des Magensaftes auf das Virus der Lyssa (en russe). *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. XI, 1892, p. 348. *Arch. f. Vet. med.*, 1891.

925. WYSSOKOWICZ (W.). 1. Zur Frage von der Lokalisation des Tollwutvirus im Organismus der Tiere. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. X, 1891, p. 45.

926. — 2. Statistique Charkow. *Annal. de l'I. P.*, t. IV, 1890, p. 603; t. V, 1891, p. 649; 1891 et 1892, *ibid.*, t. VII, 1893, p. 784.

927. ZAGARI (G.). 1. Esperienze intorno alla trasmissibilità della rabbia dalla madra all feto. *Giorn. internaz. del scienze med.*, Naples, 1888, t. X. *Ctrlbl. f. Bakt.*, t. III, p. 409.

928. — 2. Sul mecanismo dell' attenuazione del virus rabbico. *Giorn. internat. delle scienze med.*, 1890, p. 669.

929. — 3. Sulla guarigione della rabbia svilup-pata. *Rif. med.*, 1892.

929 bis. ZAGARI. Voir DI VESTEA.

930. ZAGARRIO (V.). 1. Transmissione della rabbia durante il periodo di incubazione. *Giorn. della R. Soc. e Acad. veterin. Ital.*, 1903, nº 47, p. 820. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I. Referate, t. XXXV, 1904, p. 567.

931. — 2. *Rendiconto delle Vaccinazione anti-rabbiche nel quinq.* 1898-1902. Pise, Mariotti, 1903.

932. ZANDY. Wegen des specifischen Mittels wider die Hundswut. *Dtsch. medic. Woch.*, 1904, p. 24.

933. ZDRAVOSMISTOW (M. W.-R.). Rapport du laboratoire de bactériologie du Zemstwo de Perm pour la période du 15 mai 1898 au 31 octobre 1901. *Arch. des Sc. biolog.*, St-Pétersbourg, t. X, 1903. *Ctrlbl. f. Bakt.*, Abt. I. Referate, t. XXXIV, p. 394, et *Bull. de l'I. P.*, 1903, t. I, p. 798.

934. ZSCHOKKE (E.). 1. Beobachtungen über die Lyssa. *Schweiz. Archiv. für Tierheilkde*, t. XXXVII, 1895, p. 144.

935. — 2. Die Viehseuchen in der Schweiz im Jahre 1886. *Schweiz. Arch. f. Tierheilkde*, t. XXIX, p. 70.

TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

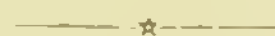


TABLE SYSTÉMATIQUE DES MATIÈRES



OCTAVE DOIN ET FILS, ÉDITEURS, 8, PLACE DE L'ODÉON, PARIS

ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE

Publiée sous la direction du Dr TOULOUSE

Nous avons entrepris la publication, sous la direction générale de son fondateur, le Dr Toulouse, Directeur à l'École des Hautes-Études, d'une ENCYCLOPÉDIE SCIENTIFIQUE de langue française dont on mesurera l'importance à ce fait qu'elle est divisée en 40 sections ou Bibliothèques et qu'elle comprendra environ 1000 volumes. Elle se propose de rivaliser avec les plus grandes encyclopédies étrangères et même de les dépasser, tout à la fois par le caractère nettement scientifique et la clarté de ses exposés, par l'ordre logique de ses divisions et par son unité, enfin par ses vastes dimensions et sa forme pratique.

I

PLAN GÉNÉRAL DE L'ENCYCLOPÉDIE

Mode de publication. — L'*Encyclopédie* se composera de monographies scientifiques, classées méthodiquement et formant dans leur enchaînement un exposé de toute la science. Organisée sur un plan systématique, cette Encyclopédie, tout en évitant les inconvénients des Traités, — massifs, d'un prix global élevé, difficiles à consulter, — et les inconvénients des Dictionnaires, — où les articles scindés irrationnellement, simples chapitres alphabétiques, sont toujours nécessairement incomplets, — réunira les avantages des uns et des autres.

Du Traité, l'*Encyclopédie* gardera la supériorité que possède

un ensemble complet, bien divisé et fournissant sur chaque science tous les enseignements et tous les renseignements qu'on en réclame. Du Dictionnaire, l'*Encyclopédie* gardera les facilités de recherches par le moyen d'une table générale, l'*Index de l'Encyclopédie*, qui paraîtra dès la publication d'un certain nombre de volumes et sera réimprimé périodiquement. L'*Index* renverra le lecteur aux différents volumes et aux pages où se trouvent traités les divers points d'une question.

Les éditions successives de chaque volume permettront de suivre toujours de près les progrès de la science. Et c'est par là que s'affirme la supériorité de ce mode de publication sur tout autre. Alors que, sous sa masse compacte, un traité, un dictionnaire ne peut être réédité et renouvelé que dans sa totalité et qu'à d'assez longs intervalles, inconvénients graves qu'atténuent mal des suppléments et des appendices, l'*Encyclopédie scientifique*, au contraire, pourra toujours rajeunir les parties qui ne seraient plus au courant des derniers travaux importants. Il est évident, par exemple, que si des livres d'algèbre ou d'acoustique physique peuvent garder leur valeur pendant de nombreuses années, les ouvrages exposant les sciences en formation, comme la chimie physique, la psychologie ou les technologies industrielles, doivent nécessairement être remaniés à des intervalles plus courts.

Le lecteur appréciera la souplesse de publication de cette *Encyclopédie*, toujours vivante, qui s'élargira au fur et à mesure des besoins dans le large cadre tracé dès le début, mais qui constituera toujours, dans son ensemble, un traité complet de la Science, dans chacune de ses sections un traité complet d'une science, et dans chacun de ses livres une monographie complète. Il pourra ainsi n'acheter que telle ou telle section de l'*Encyclopédie*, sûr de n'avoir pas des parties dépareillées d'un tout.

L'*Encyclopédie* demandera plusieurs années pour être achevée ; car pour avoir des expositions bien faites, elle a pris ses collaborateurs plutôt parmi les savants que parmi les professionnels de la rédaction scientifique que l'on retrouve généralement dans les œuvres similaires. Or les savants écrivent peu et lentement : et il est préférable de laisser temporairement sans attribution certains ouvrages plutôt que de les confier à des auteurs insuffisants. Mais cette lenteur et ces vides ne présenteront pas d'in-

convénients, puisque chaque livre est une œuvre indépendante et que tous les volumes publiés sont à tout moment réunis par l'*Index de l'Encyclopédie*. On peut donc encore considérer l'*Encyclopédie* comme une librairie, où les livres soigneusement choisis, au lieu de représenter le hasard d'une production individuelle, obéiraient à un plan arrêté d'avance, de manière qu'il n'y ait ni lacune dans les parties ingrates, ni double emploi dans les parties très cultivées.

Caractère scientifique des ouvrages. — Actuellement, les livres de science se divisent en deux classes bien distinctes : les livres destinés aux savants spécialisés, le plus souvent incompréhensibles pour tous les autres, faute de rappeler au début des chapitres les connaissances nécessaires, et surtout faute de définir les nombreux termes techniques incessamment forgés, ces derniers rendant un mémoire d'une science particulière inintelligible à un savant qui en a abandonné l'étude durant quelques années ; et ensuite les livres écrits pour le grand public, qui sont sans profit pour des savants et même pour des personnes d'une certaine culture intellectuelle.

L'*Encyclopédie scientifique* a l'ambition de s'adresser au public le plus large. Le savant spécialisé est assuré de rencontrer dans les volumes de sa partie une mise au point très exacte de l'état actuel des questions ; car chaque Bibliothèque, par ses techniques et ses monographies, est d'abord faite avec le plus grand soin pour servir d'instrument d'études et de recherches à ceux qui cultivent la science particulière qu'elle représente, et sa devise pourrait être : *Par les savants, pour les savants.* Quelques-uns de ces livres seront même, par leur caractère didactique, destinés à devenir des ouvrages classiques et à servir aux études de l'enseignement secondaire ou supérieur. Mais, d'autre part, le lecteur non spécialisé est certain de trouver, toutes les fois que cela sera nécessaire, au seuil de la section, — dans un ou plusieurs volumes de généralités, — et au seuil du volume, — dans un chapitre particulier, — des données qui formeront une véritable introduction le mettant à même de poursuivre avec profit sa lecture. Un vocabulaire technique, placé, quand il y aura lieu, à la fin du volume, lui permettra de connaître toujours le sens des mots spéciaux.

II

ORGANISATION SCIENTIFIQUE

Par son organisation scientifique, l'*Encyclopédie* paraît devoir offrir aux lecteurs les meilleures garanties de compétence. Elle est divisée en Sections ou Bibliothèques, à la tête desquelles sont placés des savants professionnels spécialisés dans chaque ordre de sciences et en pleine force de production, qui, d'accord avec le Directeur général, établissent les divisions des matières, choisissent les collaborateurs et acceptent les manuscrits. Le même esprit se manifestera partout : éclectisme et respect de toutes les opinions logiques, subordination des théories aux données de l'expérience, soumission à une discipline rationnelle stricte ainsi qu'aux règles d'une exposition méthodique et claire. De la sorte, le lecteur, qui aura été intéressé par les ouvrages d'une section dont il sera l'abonné régulier, sera amené à consulter avec confiance les livres des autres sections dont il aura besoin, puisqu'il sera assuré de trouver partout la même pensée et les mêmes garanties. Actuellement, en effet, il est, hors de sa spécialité, sans moyen pratique de juger de la compétence réelle des auteurs.

Pour mieux apprécier les tendances variées du travail scientifique adapté à des fins spéciales, l'*Encyclopédie* a sollicité, pour la direction de chaque Bibliothèque, le concours d'un savant placé dans le centre même des études du ressort. Elle a pu ainsi réunir des représentants des principaux Corps savants, Établissements d'enseignement et de recherches de langue française :

Institut.
Académie de Médecine.

Collège de France.
Muséum d'Histoire naturelle.
École des Hautes-Études.
Sorbonne et École normale.
Facultés des Sciences.
Facultés des Lettres.
Facultés de Médecine.
Instituts Pasteur.
École des Ponts et Chaussées.
École des Mines.
École Polytechnique.
Conservatoire des Arts et Métiers.
École d'Anthropologie.
Institut National agronomique.
École vétérinaire d'Alfort.
École supérieure d'Électricité.
École de Chimie industrielle de Lyon.
École des Beaux-Arts.
École des Sciences politiques.

Observatoire de Paris.
Hôpitaux de Paris.

III

BUT DE L'ENCYCLOPÉDIE

Au XVIIIe siècle, « l'Encyclopédie » a marqué un magnifique mouvement de la pensée vers la critique rationnelle. A cette époque, une telle manifestation devait avoir un caractère philosophique. Aujourd'hui, l'heure est venue de renouveler ce grand effort de critique, mais dans une direction strictement scientifique ; c'est là le but de la nouvelle *Encyclopédie*.

Ainsi la science pourra lutter avec la littérature pour la direction des esprits cultivés, qui, au sortir des écoles, ne demandent guère de conseils qu'aux œuvres d'imagination et à des encyclopédies où la science a une place restreinte, tout à fait hors de proportion avec son importance. Le moment est favorable à cette tentative ; car les nouvelles générations sont plus instruites dans l'ordre scientifique que les précédentes. D'autre part, la science est devenue, par sa complexité et par les corrélations de ses parties, une matière qu'il n'est plus possible d'exposer sans la collaboration de tous les spécialistes, unis là comme le sont les producteurs dans tous les départements de l'activité économique contemporaine.

A un autre point de vue, l'*Encyclopédie*, embrassant toutes les manifestations scientifiques, servira comme tout inventaire à mettre au jour les lacunes, les champs encore en friche ou abandonnés, — ce qui expliquera la lenteur avec laquelle certaines sections se développeront, — et suscitera peut-être les travaux nécessaires. Si ce résultat est atteint, elle sera fière d'y avoir contribué.

Elle apporte en outre une classification des sciences et, par ses divisions, une tentative de mesure, une limitation de chaque domaine. Dans son ensemble, elle cherchera à refléter exactement le prodigieux effort scientifique du commencement de ce siècle et un moment de sa pensée, en sorte que dans l'avenir elle reste le document principal où l'on puisse retrouver et consulter le témoignage de cette époque intellectuelle.

On peut voir aisément que l'*Encyclopédie* ainsi conçue, ainsi réalisée, aura sa place dans toutes les bibliothèques publiques, universitaires et scolaires, dans les laboratoires, entre les mains

des savants, des industriels et de tous les hommes instruits qui veulent se tenir au courant des progrès, dans la partie qu'ils cultivent eux-mêmes ou dans tout le domaine scientifique. Elle fera jurisprudence, ce qui lui dicte le devoir d'impartialité qu'elle aura à remplir.

Il n'est plus possible de vivre dans la société moderne en ignorant les diverses formes de cette activité intellectuelle qui révolutionne les conditions de la vie ; et l'interdépendance de la science ne permet plus aux savants de rester cantonnés, spécialisés dans un étroit domaine. Il leur faut, — et cela leur est souvent difficile, — se mettre au courant des recherches voisines. A tous, l'*Encyclopédie* offre un instrument unique dont la portée scientifique et sociale ne peut échapper à personne.

IV

CLASSIFICATION DES MATIÈRES SCIENTIFIQUES

La division de l'*Encyclopédie* en Bibliothèques a rendu nécessaire l'adoption d'une classification des sciences, où se manifeste nécessairement un certain arbitraire, étant donné que les sciences se distinguent beaucoup moins par les différences de leurs objets que par les divergences des aperçus et des habitudes de notre esprit. Il se produit en pratique des interpénétrations réciproques entre leurs domaines, en sorte que, si l'on donnait à chacun l'étendue à laquelle il peut se croire en droit de prétendre, il envahirait tous les territoires voisins; une limitation assez stricte est nécessitée par le fait même de la juxtaposition de plusieurs sciences.

Le plan choisi, sans viser à constituer une synthèse philosophique des sciences, qui ne pourrait être que subjective, a tendu pourtant à échapper dans la mesure du possible aux habitudes traditionnelles d'esprit, particulièrement à la routine didactique, et à s'inspirer de principes rationnels.

Il y a deux grandes divisions dans le plan général de l'*Encyclopédie :* d'un côté les sciences pures, et, de l'autre, toutes les technologies qui correspondent à ces sciences dans la sphère des applications. A part et au début, une Bibliothèque d'introduc-

tion générale est consacrée à la philosophie des sciences (histoire des idées directrices, logique et méthodologie).

Les sciences pures et appliquées présentent en outre une division générale en sciences du monde inorganique et en sciences biologiques. Dans ces deux grandes catégories, l'ordre est celui de particularité croissante, qui marche parallèlement à une rigueur décroissante. Dans les sciences biologiques pures enfin, un groupe de sciences s'est trouvé mis à part, en tant qu'elles s'occupent moins de dégager des lois générales et abstraites que de fournir des monographies d'êtres concrets, depuis la paléontologie jusqu'à l'anthropologie et l'ethnographie.

Étant donnés les principes rationnels qui ont dirigé cette classification, il n'y a pas lieu de s'étonner de voir apparaître des groupements relativement nouveaux, une biologie générale, — une physiologie et une pathologie végétales, distinctes aussi bien de la botanique que de l'agriculture, — une chimie physique, etc.

En revanche, des groupements hétérogènes se disloquent pour que leurs parties puissent prendre place dans les disciplines auxquelles elles doivent revenir. La géographie, par exemple, retourne à la géologie, et il y a des géographies botanique, zoologique, anthropologique, économique, qui sont étudiées dans la botanique, la zoologie, l'anthropologie, les sciences économiques.

Les sciences médicales, immense juxtaposition de tendances très diverses, unies par une tradition utilitaire, se désagrègent en des sciences ou des techniques précises ; la pathologie, science de lois, se distingue de la thérapeutique ou de l'hygiène, qui ne sont que les applications des données générales fournies par les sciences pures, et à ce titre mises à leur place rationnelle.

Enfin, il a paru bon de renoncer à l'anthropocentrisme qui exigeait une physiologie humaine, une anatomie humaine, une embryologie humaine, une psychologie humaine. L'homme est intégré dans la série animale dont il est un aboutissant. Et ainsi, son organisation, ses fonctions, son développement, s'éclairent de toute l'évolution antérieure et préparent l'étude des formes plus complexes des groupements organiques qui sont offerts par l'étude des sociétés.

On peut voir que, malgré la prédominance de la préoccupation pratique dans ce classement des Bibliothèques de l'*Encyclopédie scientifique,* le souci de situer rationnellement les sciences dans leurs rapports réciproques n'a pas été négligé. Enfin il est à peine besoin d'ajouter que cet ordre n'implique nullement une hiérarchie, ni dans l'importance ni dans les difficultés des diverses sciences. Certaines, qui sont placées dans la technologie, sont d'une complexité extrême, et leurs recherches peuvent figurer parmi les plus ardues.

Prix de la publication. — Les volumes, illustrés pour la plupart, seront publiés dans le format in-18 jésus et cartonnés. De dimensions commodes, ils auront 400 pages environ, ce qui représente une matière suffisante pour une monographie ayant un objet défini et important, établie du reste selon l'économie du projet qui saura éviter l'émiettement des sujets d'exposition. Le prix étant fixé uniformément à 5 francs, c'est un réel progrès dans les conditions de publication des ouvrages scientifiques, qui, dans certaines spécialités, coûtent encore si cher.

TABLE DES BIBLIOTHÈQUES

Directeur : Dr Toulouse, Directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études.

Secrétaire général : H. Piéron, agrégé de l'Université.

Directeurs des Bibliothèques :

1. *Philosophie des Sciences.* P. Painlevé, de l'Institut, professeur à la Sorbonne.

I. Sciences pures

A. Sciences mathématiques :

2. *Mathématiques* . . . J. Drach, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Toulouse.
3. *Mécanique* . . . . . J. Drach, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Toulouse.

B. Sciences inorganiques :

4. *Physique.* . . . . . A. Leduc, professeur adjoint de physique à la Sorbonne.
5. *Chimie physique.* . . J. Perrin, chargé de cours à la Sorbonne.
6. *Chimie* . . . . . . A. Pictet, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Genève.
7. *Astronomie et Physique céleste.* . . . . . J. Mascart, astronome adjoint à l'Observatoire de Paris.
8. *Météorologie* . . . . B. Brunhes, professeur à la Faculté des Sciences de l'Université de Clermont-Ferrand, directeur de l'Observatoire du Puy-de-Dôme.
9. *Minéralogie et Pétrographie* . . . . . . A. Lacroix, de l'Institut, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
10. *Géologie* . . . . . . M. Boule, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

11. *Océanographie physique.* . . . . J. Richard, directeur du Musée Océanographique de Monaco.

C. Sciences biologiques normatives :

12. *Biologie.*
- A. *Biologie générale.* M. Caullery, professeur adjoint à la Sorbonne.
- B. *Océanographie biologique.* J. Richard, directeur du Musée Océanographique de Monaco.

13. *Physique biologique.* . . A. Imbert, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université de Montpellier.

14. *Chimie biologique* . . G. Bertrand, chargé de cours à la Sorbonne.

15. *Physiologie et Pathologie végétales* . . . L. Mangin, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

16. *Physiologie.* . . . . . J.-P. Langlois, professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

17. *Psychologie.* . . . . . E. Toulouse, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.

18. *Sociologie* . . . . . . G. Richard, professeur à la Faculté des Lettres de l'Université de Bordeaux.

---

19. *Microbiologie et Parasitologie* . . . . . A. Calmette, professeur à la Faculté de Médecine de l'Université, directeur de l'Institut Pasteur de Lille.

20. *Pathologie.*
- A. *Pathologie médicale.* M. Klippel, médecin des Hôpitaux de Paris.
- B. *Neurologie.* E. Toulouse, directeur de Laboratoire à l'École des Hautes-Études, médecin en chef de l'asile de Villejuif.
- C. *Path. chirurgicale.* L. Picqué, chirurgien des Hôpitaux de Paris.

D. Sciences biologiques descriptives :

21. *Paléontologie* . . . . M. Boule, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

22. *Botanique.*
- A. *Généralités et phanérogames.* H. Lecomte, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.
- B. *Cryptogames.* . . L. Mangin, professeur au Muséum d'Histoire naturelle.

II. SCIENCES APPLIQUÉES

A. Sciences mathématiques :

B. Sciences inorganiques :

C. Sciences biologiques :

M. Albert Maire, bibliothécaire à la Sorbonne, est chargé de l'*Index* de l'Encyclopédie scientifique.

33360. — Tours, impr. Mame.

